

**SEKUNDÄRE RETROPERITONEALE LYMPHADENECTOMIE
UND SECOND - LOOK - OPERATION
BEI MALIGNEN KEIMZELLTUMOREN**

MARTIN MARCHNER

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555421_0049

Aus der Urologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. E. Schmiedt

Sekundäre retroperitoneale Lymphadenektomie
und Second-Look-Operation
bei malignen Keimzelltumoren

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Marchner
aus
Landshut
Jahr
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerd Staehler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Egbert Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.1988

INHALTSVERZEICHNIS

I.	<u>Maligne Keimzelltumoren</u>	5
1.	Epidemiologie	5
2.	Pathologie	5
2.1.	Histogenese	5
2.2.	Klassifikation	6
2.3.	Histologie	7
2.3.1.	Seminomatöse Keimzelltumoren	7
2.3.2.	Nicht-seminomatöse Keimzelltumoren	8
2.3.3.	Mischtumoren	10
2.3.4.	Metastasen	10
2.4.	Tumormarker	10
2.5.	Metastasierungswege	11
2.6.	Stadieneinteilung	12
3.	Klinik	13
4.	Diagnostik	14
4.1.	Klinische Untersuchung	14
4.2.	Sonographie	14
4.3.	Lymphangiographie	15
4.4.	Computertomographie	15
4.5.	Labordiagnostik	15
4.6.	Staging	16

5.	Therapie	17
5.1.	Operative Therapie	17
5.1.1.	Orchidektomie	17
5.1.2.	Retroperitoneale Lymphadenektomie	18
5.2.	Chemotherapie	23
5.2.1.	Primäre Chemotherapie	23
5.2.2.	Adjuvante Chemotherapie	24
5.2.3.	Salvage-Chemotherapie	24
5.2.4.	Chemotherapie des Seminoms	24
5.3.	Strahlentherapie	24
5.4.	Operative Therapie bei fortgeschrittenen Stadien	25
5.4.1.	Histologie nach Chemotherapie	25
5.4.2.	Lokalisation der Metastasen	26
5.4.3.	Präoperative Diagnostik	28
5.4.4.	Sekundäre RLA	29
5.4.5.	Resultate	29
5.4.6.	Second-Look-Operationen	30
6.	Prognose	31
II.	Eigene Ergebnisse	33
1.	Methodik	33
2.	Patientengut	34
2.1.	Seitenverteilung	34
2.2.	Altersverteilung	34
2.3.	Epidemiologie	34
2.4.	Symptomatik	35
2.5.	Histologie	37
2.6.	Stadienverteilung	38
2.7.	Tumormarker	38

3.	Therapie	39
3.1.	Strahlentherapie	39
3.1.1.	Primäre Radiatio	39
3.1.2.	Sekundäre RLA nach Bestrahlung	41
3.1.3.	Postoperative Radiatio	41
3.2.	Chemotherapie	42
3.2.1.	Patienten	42
3.2.2.	Therapie-Schemata	43
3.2.3.	Resultate	44
3.3.	Chirurgie nach Chemotherapie	44
3.3.1.	Histologie	44
3.3.2.	Metastasenverteilung	45
3.3.3.	Sekundäre RLA	48
3.3.4.	Second-Look-Eingriffe	49
3.3.5.	Komplikationen	51
3.3.6.	Thorakotomie	52
3.4.	Folgetherapie	54
4.	Ergebnisse	55
4.1.	Bedeutung der Residualhistologie	55
4.2.	Bedeutung der Primärhistologie	56
4.3.	Bedeutung der Tumormarker	56
5.	Diskussion	57
III.	Zusammenfassung	63
IV.	Literaturverzeichnis	65
V.	Abkürzungsverzeichnis	76

I. Maligne Keimzelltumoren

1. Epidemiologie

Maligne Keimzelltumoren gehören bei der männlichen Bevölkerung mit einer Inzidenz von 0,002 % zu den relativ seltenen Krebsarten. 95 % von ihnen finden sich im Hoden, das sind etwa 95 % aller Hodentumoren; der Rest ist meist im Mediastinum oder Retroperitoneum lokalisiert. Sie machen zwar nur 1 - 2 % aller Malignome beim Mann aus, sind aber in der Altersgruppe von 15 bis 34 Jahren die häufigsten Tumoren und zeichnen in dieser Gruppe für knapp 9 % aller Krebstoten verantwortlich. Mit Heilungsraten von über 95 % in frühen Stadien und über 70 % bei fortgeschrittener Tumorausdehnung sind sie aber auch die am besten therapierbaren soliden Tumoren des Menschen. Die Ätiologie maligner Keimzelltumoren ist unbekannt. Ein gehäuftes Auftreten wird bei folgenden Patientengruppen beobachtet:

- Unbehandelte oder zu spät behandelte Dystopie.
- Tumor des kontralateralen Hodens.
- Hodenatrophie.

Ob eine fetale Exposition mit DES (Diäthylstilböstrol) kanzerogen wirkt, wird in der Literatur kontrovers beurteilt.



2. Pathologie

2.1. Histogenese

Zur Histogenese der Keimzelltumoren existieren zum Teil divergierende Anschauungen. Einer dualistischen Theorie zufolge entwickeln sich Seminome aus Keimzellen und nicht-seminomatöse Tumoren aus während der Embryo-

onalentwicklung versprengten Blastomeren. (13)

Die Keimzelltheorie beschreibt auch die Entstehung nicht-seminomatöser Tumoren aus der Keimzelle, die sich über eine totipotente Tumorzelle auf embryonalem oder extra-embryonalem Wege weiterdifferenziert. (17)

Ergänzend hierzu ist die Beobachtung, daß die einzelnen Tumorarten gelegentlich auch direkt durch maligne Transformation einer Keimzelle entstehen können. (68)

2.2. Klassifikation

Tab. 1. Klassifikation maligner Keimzelltumoren

GB (Pugh, 1976)	WHO (Mostofi/Sobin, 1977)
Seminom typisch spermatozytär	Seminom typisch spermatozytär
Teratom (Dermoidzyste) Teratom, differenziert reif/unreif (TD)	(Dermoidzyste) Teratom reif/unreif
Malignes Teratom Intermediärtyp (MTI)	embryonales Ca + Teratom (Terato-Ca) Teratom mit maligner Transformation
Malignes Teratom undifferenziert (MTU)	embryonales Ca (Polyembryom)
Malignes Teratom trophoblastischer Typ (MTT)	Chorion-Ca ± Teratom oder andere Typen
Kombinationstumoren Malignes Teratom (MTI, MTU, MTT) + Seminom	Seminom + embryonales Ca + Chorion-Ca + Dottersack-TU + Teratom
Dottersack-Tumor (endodermaler Sinus- tumor, Yolk-Sac-Tumor)	Dottersack-Tumor (endodermaler Sinus- tumor, Yolk-Sac-Tumor)

Zur Einteilung der malignen Keimzelltumoren werden heute im wesentlichen zwei verschiedene Klassifikationen benutzt, die auf unterschiedlichen histogenetischen Theorien basieren: die WHO-Klassifikation (67) und die Einteilung des britischen Testicular Tumor Panel (75) (Tab. 1).

Die WHO-Einteilung trennt Tumoren eines einheitlichen histologischen Typs von den Mischformen mit unterschiedlichen Tumorgewebsmanifestationen. Alle vorkommenden Gewebstypen werden dabei einzeln aufgeführt. In der Praxis einfacher zu handhaben ist die britische Einteilung nach Pugh; hier werden die nicht-seminomatösen Tumoren als maligne Teratome aufgefaßt, die dem Gewebetyp entsprechend spezifiziert werden. Die großzügige Zusammenfassung unterschiedlicher Gewebsarten in einem Klassifikationspunkt führt hier aber häufig zu unterschiedlichen Verhaltensmustern bei einem Tumortyp.

2.3. Histologie

Die in Keimzelltumoren vorkommenden Gewebskomponenten sollen im folgenden kurz charakterisiert werden.

2.3.1. Seminomatöse Keimzelltumoren

Seit 1906 als Einheit von den übrigen Keimzelltumoren abgegrenzt, sind sie mit einem Anteil von 40 % am häufigsten. Sie treten vermehrt im vierten und fünften Dezennium auf, mit einem Gipfel in der Altersgruppe von 40 bis 45 Jahren. Die Schnittfläche des Tumors erscheint homogen, mit kleinen Infarktzone. Mikroskopisch finden sich Ballen uniformer Zellen, die durch zarte fibröse Septen unterteilt werden. In diesen sind zu 80 % lymphozytäre Infiltrate unterschiedlicher Dichte vorhanden, nicht selten kommt auch eine granulomatöse Reaktion mit Epiteloid- und Riesenzellen vom Langhans-Typ vor. Die Kerne

der Seminomzellen sind groß und rundlich, das Chromatin ist grobschollig.

Beim anaplastischen Seminom fehlt die Entzündungsreaktion weitgehend, Kernpolymorphie und Mitoserate sind gesteigert. Ob es sich hier aber um einen eigenen, vom klassischen Seminom verschiedenen Tumortyp handelt, wird vielfach bezweifelt.

Als Sondertyp ist seit 1946 das spermatozytäre Seminom bekannt. Es kommt häufiger bei älteren Patienten vor, der Durchschnitt liegt bei 65 Jahren. Histologisch findet sich eine deutliche Variabilität der Tumorzellen und Zellkerne, die an die normale Spermiogenese erinnert. Eine entzündliche oder granulomatöse Reaktion fehlt in der Regel.

Bei einem Teil der Seminome kommen außer den histiozytären Riesenzellen auch Tumoriesenzellen vom synzytiotrophoblastischen Typ vor, die für die β -HCG-Erhöhung verantwortlich sind.

2.3.2. Nicht-seminomatöse Keimzelltumoren (NSKZT)

Sie treten bei jüngeren Patienten auf, das Durchschnittsalter liegt bei 28 bis 30 Jahren.

Embryonales Karzinom

Es entspricht dem undifferenzierten malignen Teratom (MTU) der britischen Einteilung und ist ein hochmaligner Tumor, der sich aus primitiven epithelialen Zellen mit solider, drüsiger, tubulärer oder papillärer Lagerung zusammensetzt. Das histologische Muster des adulten Typs ist vielfältig, während sich das Polyembryom ausschließlich aus sogenannten Embryoid-Körpern zusammensetzt, die vereinzelt auch in anderen nicht-seminomatösen Tumoren vorkommen.

Teratokarzinom

Darunter versteht man einen Keimzelltumor, der auch reife Teratom-Strukturen aufweist. Nach Pugh als malignes Teratom vom Intermediärtyp klassifiziert (MTI), liegt er zwischen dem embryonalen Karzinom und dem reifen Teratom. Histologisch finden sich neben malignem Gewebe differenzierte Knorpel-, Muskel- oder Epithelstrukturen; auch trophoblastische Zellen kommen vor.

Differenziertes Teratom

Es setzt sich aus Bestandteilen der drei Keimblätter zusammen und weist keine Atypien auf. Dennoch ist es nicht als gutartig anzusehen, da es - mit Ausnahme von Neugeborenen und Kindern unter zwei Jahren - metastasieren kann.

Dottersacktumor

Er ist die infantile Form des embryonalen Karzinoms und wird auch als endodermaler Sinustumor oder Orchidoblastom bezeichnet. In Reinform kommt dieser Typ fast ausschließlich bei Kindern vor; Dottersackstrukturen finden sich bei gemischten NSKZT jedoch recht häufig. Für den Tumor ist ein lockeres, vakuoläres Netzwerk von Zellen kennzeichnend, die zum Teil endothelartig abgeflacht sind, aber auch prismatische hellzytoplasmatische Zellformationen bilden.

Chorionkarzinom

Das Chorionkarzinom ist der aggressivste NSKZT. Es ist aus zum Teil papillären Verbänden atypischer zytotrophoblastärer Zellen und synzytialer Riesenzellen aufgebaut. Auch beim Seminom und den NSKZT können synzytiotrophoblastäre Zellen einzeln oder in Gruppen vorkommen, ohne daß die Diagnose eines Chorionkarzinoms gerechtfertigt ist. Als maligne Teratome vom trophoblastischen Typ (MTT) werden Tumoren bezeichnet, in denen vollständige Anteile eines Chorionkarzinoms vorliegen.

2.3.3. Mischtumoren

55 % der Keimzelltumoren bestehen aus unterschiedlichen Gewebekomponenten. Die häufigste Kombination ist ein embryonales Karzinom mit Teratom, Dottersacktumor und synzytiotrophoblastären Zellen; danach folgt in der Häufigkeit das Seminom mit synzytiotrophoblastären Zellen. Auch das Teratokarzinom ist ein Mischtumor, zusammengesetzt aus embryonalem Karzinom und Teratom.

2.3.4. Metastasen

Die Histologie der Metastasen kann ohne jedes therapeutische Einwirken von der des Primärtumors differieren. Die Metastasen des reinen Chorionkarzinoms, des Seminoms, embryonalen Karzinoms sowie des Dottersacktumors weisen zwar üblicherweise die Histologie des Primärtumors auf, Teratome können hingegen als Teratome, embryonales Karzinom oder Chorionkarzinom metastasieren. Bei der Mehrzahl der Teratokarzinome findet sich in den Metastasen nur embryonales Karzinom. Umgekehrt kann aber ein Teratom auch die Metastase eines Teratokarzinoms oder embryonalen Karzinoms darstellen.

2.4. Tumormarker

Als spezifische Tumormarker für die aufgeführten Neoplasien dienen das β -HCG und das AFP.

β -HCG wird von synzytiotrophoblastären Riesenzellen produziert, AFP hauptsächlich von Dottersackanteilen, aber auch von anderen Tumorstrukturen. Die Markerkonzentration gibt Hinweise auf die Quantität der synthetisierenden Tumorstrukturen (Tab. 2) und im weiteren Verlauf auf die Effektivität der Therapie.

Tab. 2. Markerverhalten (nach Löhrs (61))

	HCG	AFP
Seminom	+	--
TD	--	--
MTU	+	+
MTI	+	+
MTT	++	+ ¹
Dottersacktumor	--	++
Kombinationstumor	+	+

+/-- : obligatorisch vorhanden/fehlend

+/- : fakultativ vorhanden/fehlend

¹ = Beim reinen Chorionkarzinom ist AFP obligatorisch negativ.

2.5. Metastasierungswege

Das lokale Wachstum maligner Hodentumoren findet in den meisten Fällen innerhalb der natürlichen, bindegewebigen Grenzen des Hodens statt; nur sehr selten infiltriert der Tumor die Tunica albuginea und dringt in das Fettgewebe sowie in die Skrotalwand vor. In diesen Fällen wie auch nach Voroperationen und transskrotalen Biopsien findet ein Anschluß an das Lymphsystem der Hodenhüllen statt, woraus ein inguinaler Lymphknotenbefall resultieren kann.

Die Metastasierung des Tumors verläuft - mit Ausnahme des Chorionkarzinoms, das zu einer frühen hämatogenen Dissemination neigt, - auf lymphatischem Wege entlang des Samenstrangs zu den primären Lymphknotengruppen, die retroperitoneal in Höhe des Nierenhilus liegen. Die weitere Metastasierung führt über den Ductus thoracicus zum Befall supraclaviculärer Lymphknoten sowie zur hämatogenen Dissemination, bevorzugt in Lunge, Leber und Gehirn.

2.6. Stadieneinteilung

Um neben den pathologisch-anatomischen Gegebenheiten auch klinisch und prognostisch relevante Daten zu erfassen, wurden bis heute über ein Dutzend verschiedene Ansätze einer Stadieneinteilung entwickelt. Im deutschsprachigen Raum werden neben dem TNM-System (Tab. 3) vorwiegend Einteilungen angewandt, die sich an die Klassifikation des westdeutschen Tumorzentrums Essen (Tab. 4) anlehnen.

Tab. 3. TNM-Klassifizierung (92)

J =	Primärtumor
X	Ausdehnung des Primärtumors nicht beurteilbar
0	Kein Nachweis für einen Primärtumor
1	Tumor auf Testis begrenzt
2	Ausdehnung über Tunica Albuginea hinaus
3	Einbruch in Rete testis oder Nebenhoden
4	Einbruch in
4A	Samenstrang oder
4B	Skrotum
N =	Regionale und juxtaregionale Lymphknoten
X	Minimalforderungen für Beurteilung nicht erfüllt
0	Kein Nachweis für LK-Befall
1	Befall eines einzelnen homolateralen regionalen LK
2	Befall von kontralateralen oder bilateralen oder multiplen regionalen LK
3	Palpable abdominale Tumormasse oder fixierte inguinale LK
4	Befall juxta regionaler Lymphknoten
M =	Fernmetastasen
X	Minimalforderungen für Beurteilung nicht erfüllt
0	Kein Nachweis für Fernmetastasen
1	Fernmetastasen nachweisbar

Zahlreiche klinisch und prognostisch wichtige Befunde können allerdings nicht differenziert eingegliedert werden, weshalb weitere Unterteilungen vorgeschlagen werden (37,53,86).

Tabelle 4. Klinische Stadieneinteilung
(modifiziert nach (39))

Stadium	Beschreibung
I	Tumor auf den Hoden beschränkt (einschließlich Befall der Tunica albuginea ohne Infiltration des Samenstrangs oder Skrotums) Tumormarker nach Semicastratio negativ
IIa	Histologisch retroperitoneale (oder inguinale) Lymphknotenmetastasen unterhalb der Aa. renales Tumordurchmesser ≤ 2 cm, total entfernt Tumormarker nach Lymphadenektomie negativ
IIb	Primärtumor auf den Hoden beschränkt Retroperitoneale (oder inguinale) Lymphknotenmetastasen unterhalb der Aa. renales Durchmesser > 2 cm, total entfernt Tumormarker nach Lymphadenektomie negativ Jeder Primärtumor mit Übergreif auf Skrotum oder Samenstrang
IIc	Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen primär inoperabel oder makro-u./o. mikroskopisch nicht total entfernt Tumormarker nach Lymphadenektomie positiv
III	Lymphknotenmetastasen beiderseits des Diaphragmas Lymphknotenmetastasen intraphrenisch kranial der Aa. renales Keine Organmetastasen
IVa	Organmetastasen in einem Organ im Frühstadium (≤ 5 Metastasen, ≤ 2 cm Durchmesser)
IVb	Ausgedehnte viszerale Metastasierung in mehrere Organe bzw. > 5 Metastasen; > 2 cm Durchmesser in einem Organ Pleuritis carcinomatosa
(Stadium) _E	Primär extragonadale Lokalisation

3. Klinik

Dem Grad der Metastasierung entsprechend können Erst- und Folgesymptome vom Primärtumor oder den Lymphknoten bzw. den Fernmetastasen verursacht werden. Bei sehr kleinen Hodentumoren können metastasenbedingte Symptome die einzigen Beschwerden verursachen, bei makroskopisch un-
verdächtigem Hodenbefund.

Das typische und mit Abstand häufigste Symptom ist eine schmerzlose Schwellung des Skrotalinhaltes. Es wird in 60 bis 80 % der Fälle beobachtet; aber auch die schmerz-

hafte Schwellung ist mit einer Häufigkeit bis zu 35 % nicht selten. Bis zu 15 % der Patienten weisen eine Be-
gleithydrozele auf, die eine Nebenhodenentzündung vor-
täuscht (103).

Metastasen in den retroperitonealen Lymphknoten können Schmerzen verursachen, die leicht als Lumbalgien mißge-
deutet werden. Bei entsprechender Lokalisation können sie
auch Magen-Darm-Störungen bewirken sowie venöse Abfluß-
stauungen mit Aszites und Beinödemen.

In manchen Fällen ist primär eine Vergrößerung der supra-
claviculären Lymphknoten festzustellen; in bis zu 3,6 %
(93) wird dadurch die erste histologische Diagnose ge-
stellt.

Fernmetastasen, zumeist in der Lunge, können auch schon
bei Erstdiagnose vorhanden sein und bei entsprechender
Ausdehnung Toraxschmerzen, Kurzatmigkeit, Husten oder
Hämoptoe verursachen. Endokrin aktive Tumoren können
hormonell bedingte Symptome wie Libidoverlust und Gynäko-
mastie (100) hervorrufen. Zwischen dem Auftreten erster
Symptome und der Diagnose liegt oft ein erheblicher
Zeitraum, der einige Jahre betragen kann (93,103).

4. Diagnostik

4.1. Klinische Untersuchung

Nicht allzu kleine Tumoren sind meist, wie auch größere
retroperitoneale Metastasen und Vergrößerungen der supra-
claviculären Lymphknoten, palpatorisch erkennbar.

Das Vorliegen einer Gynäkomastie kann ein zusätzlicher
Hinweis auf einen Keimzelltumor sein.

4.2. Sonographie

Bei unklarem Palpationsbefund sowie bei Verdacht auf

einen occulten Tumor ist die skrotale Sonographie die wichtigste Entscheidungshilfe (4,5,81,85,94,95,98).

Aber auch in der Diagnostik und Verlaufskontrolle retroperitonealer Raumforderungen ist die Ultraschalluntersuchung von hohem Stellenwert (10,15,40).

4.3. Lymphangiographie

Sie ist die klassische Methode der retroperitonealen Lymphknoten-Diagnostik und sollte bei negativem CT-Befund immer durchgeführt werden, da kleine Lymphknotenmetastasen besser dargestellt werden.

4.4. Computertomographie

Sie ist heute die bedeutendste Methode zur Untersuchung des Retroperitonealraumes wie auch zur Diagnostik von Lungen-, Leber- und Hirnmetastasen (57).

Eine vergleichbare Sensitivität dürfte die NMR-Tomographie aufweisen, deren Stellenwert noch nicht ausreichend beurteilt werden kann (3).

Als indirekte Methoden sind Urographie und Cavographie verwendbar, wenn Verlagerungen durch retroperitoneale Tumormassen vorliegen (80).

4.5. Labordiagnostik

Als spezifische Laborparameter dienen AFP und HCG, deren Bestimmung vor und nach jedem therapeutischen Eingriff, sei es Orchidektomie, Lymphadenektomie oder Chemotherapie, durchgeführt werden muß (31,32,45,54,82).

Wegen der Korrelation zur Tumorlast sollte auch die LDH gemessen werden, da sie auch bei fehlender Spezifität prognostische Aussagen zuläßt (6,66).

4.6. Staging

Um alle Manifestationen des Tumorleidens qualitativ und quantitativ zu erfassen, müssen die oben aufgeführten Methoden kombiniert angewandt werden. In Tab. 5 wird die Genauigkeit der einzelnen Methoden, das heißt die Übereinstimmung von Diagnostik und OP-Befund im Vergleich dargestellt. Die hohe Effizienz der Kombination CT + Sono + Marker kommt deutlich zum Ausdruck. Bei kleinen retroperitonealen Metastasen stellt die Lymphangiographie jedoch das sensitivere Verfahren dar. Die Exaktheit der angewandten Methoden ist natürlich abhängig von der Größe der Metastasen (52). Die Abgrenzung zwischen den Stadien I und IIa einerseits sowie IIb/c und III/IV andererseits ist deshalb nicht sicher möglich. Die Gefahr eines "under-staging" steigt mit der Existenz ungünstiger prognostischer Faktoren, wie sehr maligner Primärhistologie (MTU,MTT) oder einem T₃-Primärtumor (49,79).

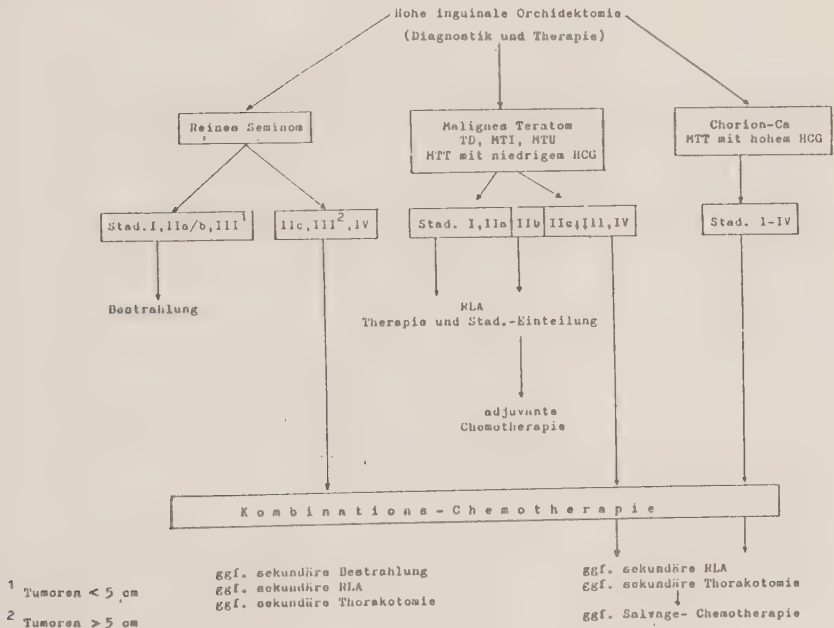
Tab. 5. Validität diagnostischer Methoden

Verfahren	Becker 1985	Bürgler 1986	Hutschenreiter 1979	Tradowsky 1986
CT	79 %	76 %	-	77 %
Lymphographie	44 %	66 %	58,5 %	65 %
Sonographie	67 %	-	82,5 %	66 %
Marker	83 %	80 %	-	-
CT+Sono	83 %	-	-	85 %
CT+Sono+Marker	95 %	-	-	-
CT+Sono+Lympho	83 %	-	-	88 %
Sono+Lympho	-	-	86,2 %	59 %

5. Therapie

In der Therapie maligner Keimzell- bzw. Hodentumoren werden operative chemo- und strahlentherapeutische Methoden angewandt (34,35). Ein Grundschemata zum kombinierten Einsatz in Abhängigkeit von Histologie und Stadium, wie es vom Tumorzentrum München (Projektgruppe maligne Hodentumoren) empfohlen wird, gibt Abb. 1.

Abb. 1. Therapeutisches Vorgehen bei Keimzelltumoren des Hodens (nach 34,35)



5.1. Operative Therapie

5.1.1. Orchidektomie

Die Entfernung eines tumorverdächtigen Hodens ist der erste therapeutische und zugleich diagnostische Schritt. Der obligatorische inguinale Zugang wurde bereits 1910 von Stinson propagiert. Der Samenstrang wird dabei möglichst weit proximal abgesetzt (26,83,93).

Eine Erweiterung des Eingriffes mit Exstirpation iliakaler Lymphknoten bringt keine besseren Resultate und kann das folgende Staging erschweren (23).

Bei Hodendystopie oder primär extragonadaler Tumorlage ist als Ersteinriff eine Laparotomie oder Thorakotomie durchzuführen.

5.1.2. Retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)

Nach der Entfernung des Primärtumors ist die Dissektion des Lymphabflußgebietes bei allen nicht-seminomatösen Hodentumoren im Stadium I, IIa und b indiziert mit Ausnahme des Chorionkarzinoms und MTT mit hohem HCG.

Bei radikaler Operationstechnik bestehen die Resektionsgrenzen aus den Ureteren, der Iliaca-Bifurkation und reichen nach cranial beidseits über den Hilus hinaus. Die histologische Auswertung derartiger kompletter Dissektionen ist in den Abbildungen 2 bis 7 dargestellt (nach Donohue (20,22)). Ähnliche Verteilungsmuster wurden auch von Ray und Ringert erstellt (76,78), allerdings auf der Basis modifizierter Operationstechniken.

Die Verteilung rechtsseitiger Tumoren zeigen die Abbildungen 2 bis 4. Die Metastasen liegen vorwiegend um die Mittellinie, mit Schwerpunkten im interaortocavalen, präcavalen und präaortalen Gebiet. Beachtenswert ist dabei, daß im Stadium IIa keinerlei Beteiligung der suprahilären Knoten gefunden werden konnte, wie dies im fortgeschritteneren Stadium IIb nicht selten der Fall ist.

Ahnliches gilt für die iliocale Zone, deren Befall in fortgeschrittenen Stadien deutlich zunimmt.

Bei der linksseitigen Lymphdrainage liegen die Schwerpunkte links-paraaortal, präaortal und intervalsal. Wiederum zeigt sich im Stadium IIa ein geringer Befall der suprahilären Knoten. Im Stadium IIb sind suprahiläre Lymphknoten öfter befallen. Es zeigt sich eine Tendenz zur Ausbreitung nach medial, supra- wie infrahilär (Abbildung 5 bis 7).

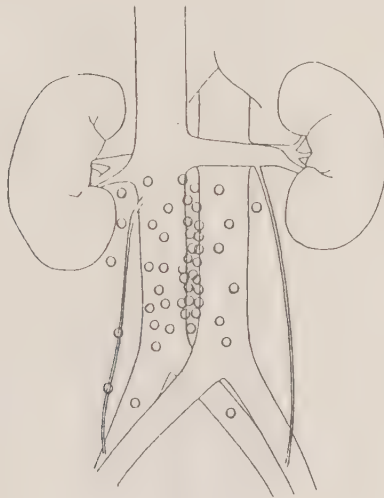


Abb. 2. Lymphknotenmetastasen, Tumor rechts, IIa

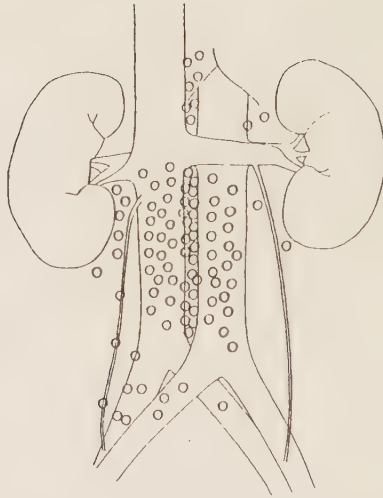


Abb. 3. Lymphknotenmetastasen, Tumor rechts, IIb

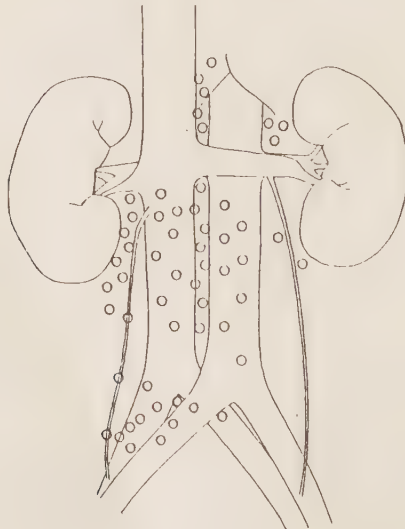


Abb. 4. Lymphknotenmetastasen, Tumor rechts, IIc

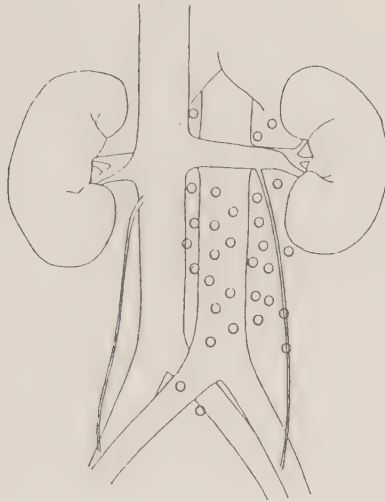


Abb. 5. Lymphknotenmetastasen, Tumor links, IIa

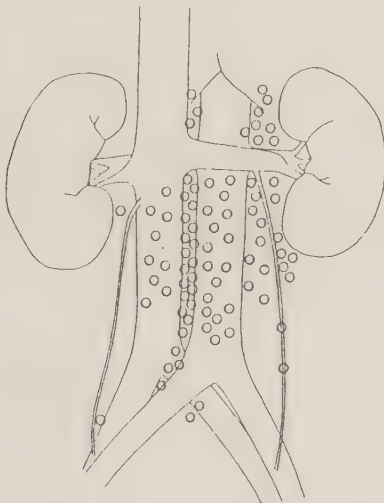


Abb. 6. Lymphknotenmetastasen, Tumor links, IIb

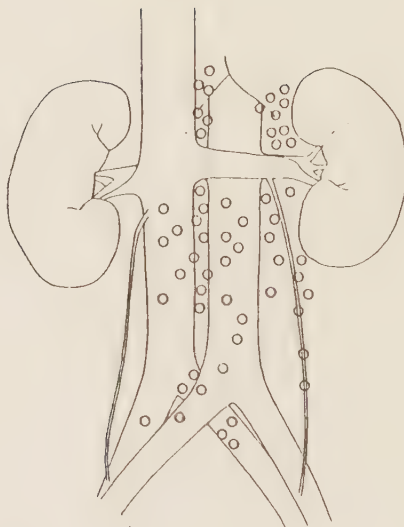


Abb. 7. Lymphknotenmetastasen, Tumor links, IIc

Auf grund der oben skizzierten Verteilungsmuster scheint es vertretbar, in niedrigen Stadien das Dissektionsgebiet einzuschränken, um die Häufigkeit der bedeutendsten post-operativen Störung, des Ejakulationsverlustes, zu reduzieren (27,56,74; Tab. 6). Andererseits ist der Verzicht auf eine RLA wegen der hohen Rezidivrate auch bei prognostisch günstigen Voraussetzungen zu riskant (50).

Tab. 6. Häufigkeit des totalen Ejakulationsverlustes

Autor	Jahr	OP-Typ	Häufigkeit
Porst	1984	radikal	53 %
Donohue	1981	radikal	100 %
Walsh	1971	radikal	75 %
Porst	1984	modifiziert	25 %
Weißbach	1981	modifiziert	45 %
Narayan	1982	modifiziert	55 %

5.2. Chemotherapie

Schon in den 50er Jahren wurde die Chemosensibilität der Hodentumoren erkannt. Erste Therapieprotokolle von Li und Mitarbeitern (1960) mit Actinomycin D, Chlorambucil und Methotrexat, wie auch spätere Studien mit Substanzen wie Vinblastin, Mithramycin und Bleomycin erzielten Ansprech-raten von 50 bis 70 %; Vollremissionen konnten jedoch nur bei 10 bis 20 % der Patienten erreicht werden, von denen sich wiederum nur die Hälfte als endgültig geheilt erwies.

Erst die Zweierkombination von Vinblastin und Bleomycin, die 1970 von Samuels und Mitarbeitern eingeführt wurde, stellte einen größeren therapeutischen Fortschritt dar. Durch die synergistische Wirkung dieser beiden Substanzen konnten bis über 50 % Vollremissionen erzielt werden.

Von Einhorn und Mitarbeitern wurde 1974 Cisplatin zur obigen Zweierkombination hinzugefügt. Damit wurden bei einer Ansprechrate von fast 100 % in 70 % Vollremissionen erzielt (24,70,96). Dieses PVB-Schema ist bis heute die Basis der Chemotherapie maligner Keimzelltumoren, die gegebenenfalls modifiziert angewandt wird.

5.2.1. Primäre Chemotherapie

Eine Chemotherapie mit vier bis sechs Zyklen nach dem Einhorn-Schema wird vor der Lymphadenektomie eingeleitet, wenn bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Organmetastasen oder supradiaphragmalen Lymphknotenmetastasen vorliegt. Auch im Stadium II wird primär zyto-statisch behandelt, wenn durch das Ausmaß der retro-peritonealen Metastasierung eine radikale RLA in Frage gestellt ist.

5.2.2. Adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie mit meist drei Zyklen PVB wird nach der RLA angeschlossen, wenn ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht. Dies ist der Fall, wenn eine ausgedehnte retroperitoneale Metastasierung (IIb/c) oder ein besonders maligner Primärtumor (Chorionkarzinom, MTT) vorlag. In den übrigen Fällen sollte nur eine engmaschige Nachsorge durchgeführt werden (47,71,72).

5.2.3. Salvage-Chemotherapie

Ein Rezidiv nach ausschließlich operativer Therapie wird mit der PVB-Kombination behandelt. Waren diese Substanzen schon vorher im Einsatz, so muß von einer schlechten Sensibilität des Tumors ausgegangen und auf ein nicht kreuzresistentes Schema gewechselt werden. Empfohlen wird die Kombination von Etoposid, Ifosfamid und Cisplatin (59).

5.2.4. Chemotherapie des Seminoms

Auch seminomatöse Tumoren sprechen auf die Chemotherapie gut an. Bei disseminiertem Befall und großen Tumormassen (IIc, III, IV) wird sie heute der Radiatio vorgezogen. Zur Anwendung kommt neben dem PVB das VIP-Schema mit Vinblastin, Ifosfamid und Cisplatin (16,89, 107).

5.3. Strahlentherapie

Auf grund der hohen Radiosensibilität des Seminoms ist die Bestrahlung bei diesem Zelltyp für die Stadien I, IIa und IIb die Therapie der Wahl, während fortgeschrittenere Stadien heute der primären Chemotherapie zugeführt werden.

In der Behandlung nicht-seminomatöser Keimzelltumoren wurde die Radiatio in der Vergangenheit mit der RLA kombiniert, es konnten aber nicht die Remissionsraten der modernen Chemotherapie erzielt werden (55,69,101).

Eine Ausnahme bilden ZNS-Metastasen, die von Zytostatika schlecht erreicht werden. Hier werden durch Bestrahlung von Solitär-Metastasen, zum Teil in Kombination mit einer Craniotomie 2-Jahresheilungen von 30 bis 50 % erreicht (26). Nach ausgeschöpfter Chemotherapie können bei progredientem Tumorleiden durch eine palliative Radiatio Schmerzen und Komplikationen wie Ureter-Kompressionen gelindert werden (97).

5.4. Operative Therapie bei fortgeschrittenen Stadien

Vor der Entwicklung der heutigen effektiven Chemotherapie wurden auch Patienten mit großer retroperitonealer Tumormasse im Sinne einer Tumorreduktion lymphadenektomiert, bevor eine Zytostase eingeleitet wurde. Dieses Vorgehen ist heute verlassen. Patienten mit ausgedehntem retroperitonealen Befall werden, wie im Stadium III und IV mit disseminierter Metastasierung, der primären Chemotherapie zugeführt (7,42,46).

Gerade bei größerer Tumormasse wird aber mit den heute zur Verfügung stehenden Zytostatika-Kombinationen in 30 - 50 % keine Vollremission erzielt; es sind - meist verkleinert - abdominale oder thorakale Raumforderungen erkennbar, deren Dignität durch eine chirurgische Intervention abgeklärt werden muß (28,64,77,90).

Dieses Vorgehen wird auch nötig, wenn nach anfänglicher Vollremission die Chemotherapie eines Rezidivs nicht den gewünschten Erfolg zeigt.

5.4.1. Histologie nach Chemotherapie

Finden sich in den Metastasen von Keimzelltumoren schon ohne Therapie histologische Veränderungen gegenüber dem Primärtumor, so sind diese Strukturveränderungen nach Chemotherapie fast regelmäßig und in größerer Vielfalt anzutreffen (Tab. 7).

Tab. 7. Befunde nach Chemotherapie (nach Mostofi (68))

1. Nekrose
2. Fibrose
3. Markerverlust
4. Wechsel der Tumorart

Nekrosen sind das erwünschte Ergebnis der Therapie und werden bei guter Sensibilität des Tumors angetroffen. Nicht selten beobachtet man aber resistente Zellstämme oder resistente Tumorkomponenten, die schon im Primärtumor vorlagen. Aus einer nekrotischen Metastase kann somit nicht auf die restliche Tumormasse geschlossen werden. Häufig zu beobachten ist eine reduzierte Zuverlässigkeit der Markerdiagnostik nach Chemotherapie, die durch therapieinduzierte Veränderungen im Zellmetabolismus erklärt wird. Reifes Teratomgewebe wird nach Chemotherapie eines embryonalen Karzinoms oder Kombinationstumors oft in vielfältiger Ausprägung gefunden; der Strukturwechsel des Tumors kann direkt therapieinduziert sein oder aber indirekt durch eine Wachstumshemmung der übrigen Tumorkomponenten hervorgerufen werden. Eine Änderung der Histologie kann aber auch eine Änderung der Sensibilität bedingen und damit die Notwendigkeit der Therapieänderung.

5.4.2. Lokalisation der Metastasen

Die Verteilung maligner Residualtumoren auf der Basis einer radikalen Operationsstrategie ist in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt (nach Donohue (21)).

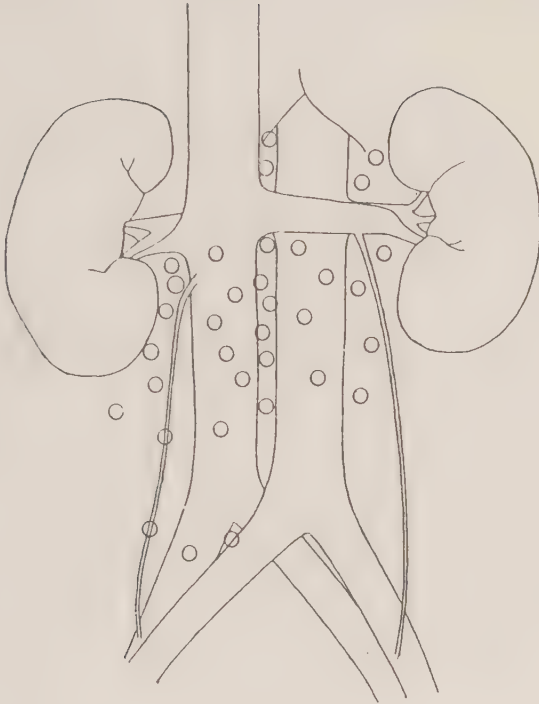


Abb. 8. Lymphknotenmetastasen nach Chemotherapie,
Tumor rechts

Die beiden Abbildungen unterstützen den klinischen Eindruck einer breiten, zufälligen Verteilung, wobei die persistierenden malignen Anteile oft nur sehr klein sind und nicht in der größten Tumormasse liegen. Eine möglichst radikale Operation wird deshalb propagiert, da bei Vorliegen maligner Anteile schon eine Teilresistenz gegen Zytostatika besteht (21,77).

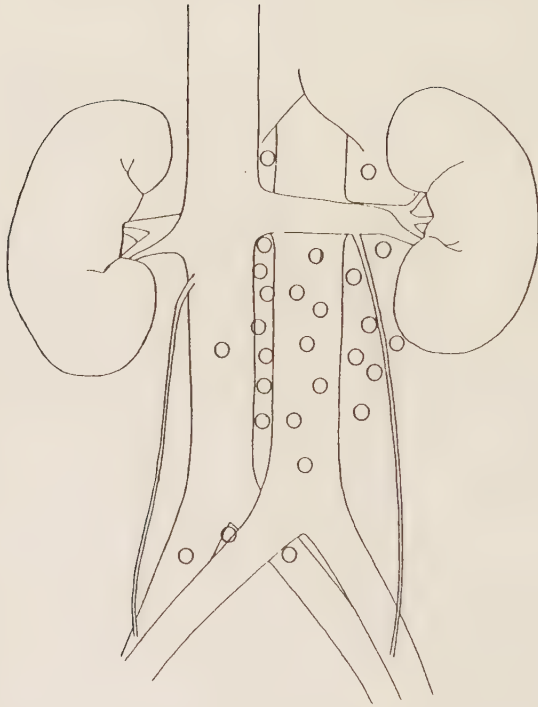


Abb. 9. Lymphknotenmetastasen nach Chemotherapie,
Tumor links

5.4.3. Präoperative Diagnostik

Die Beurteilung von Umfang und Lokalisation der retroperitonealen Residuen stützt sich hauptsächlich auf das CT und die Sonographie. Das nach Chemotherapie narbig veränderte Gewebe vermindert allerdings die Verlässlichkeit dieser Verfahren; beim CT kommt erschwerend hinzu, daß das zur Kontrastierung notwendige Fettgewebe auf grund der therapiebedingten Gewichtsabnahme reduziert ist.

Die präoperativ bestimmten Tumormarker sollten im Normbereich liegen, wobei die Möglichkeit falsch-negativer Werte zu beachten ist.

5.4.4. Sekundäre RLA

Die Zielsetzung des Eingriffes entspricht der der primären RLA. Wegen des durch die Polychemotherapie fibrotisch veränderten Gewebes ist die Präparation aber erheblich erschwert, wodurch besonders die Aorta und Vena cava gefährdet sind.

Aus diesem Grund ist die Radikalität der Operation, die nur in einem Zentrum durchgeführt werden sollte, nicht immer gewährleistet.

5.4.5. Resultate

Die bei der Untersuchung des resezierten Gewebes gefundenen histologischen Strukturen werden aus prognostischen Gründen in drei Gruppen eingeteilt, wobei die aggressivste Komponente maßgebend ist, auch wenn sie nur einen geringen Teil des Gesamtvolumens ausmacht (Tab. 10).

Tab. 10. Histologie nach Chemotherapie
(nach Donohue (21))

1. Nekrose und Fibrose (N/F)
2. Differenziertes reifes und unreifes Teratom (TD)
3. Vitales Tumorgewebe (Tu)

Das Verhältnis dieser Gruppen zueinander in einem Patientenkollektiv ist abhängig von der Anzahl der präoperativ durchgeführten Therapiezyklen sowie der Radikalität der Operation. Die Ergebnisse einiger Autoren im Vergleich zeigt Tabelle 44 (S.58).

Werden bei der sekundären RLA nur Nekrosen und Fibrosen gefunden und fehlen andere Zeichen einer Tumorpersistenz wie Markererhöhung oder Raumforderungen in anderen Körperteilen, so kann die Therapie beendet werden.

Liegt ausschließlich differenziertes Teratom vor, so wird die Therapie ebenfalls beendet. Eine engmaschige Kontrolle ist jedoch nötig, da die Dignität des differenzierten Teratoms nach neueren Studien von Loehrer kritisch betrachtet werden muß (60). Ist noch vitales Tumorgewebe vorhanden, sollte die Chemotherapie möglichst rasch fortgesetzt werden, gegebenenfalls mit nachfolgender erneuter Operation.

5.4.6. Second-Look-Operationen

In verschiedenen Phasen der Therapie maligner Keimzelltumoren können Operationen einen Second-Look-Eingriff darstellen. Es lassen sich hauptsächlich zwei Gruppen unterscheiden. Die Second-Look-Lymphadenektomien (SLLA) entsprechen den im obigen Abschnitt beschriebenen sekundären RLAs; vor der Chemotherapie wurde in diesen Fällen eine Probelaaparotomie oder eine palliative Tumorreduktion durchgeführt.

In der zweiten Gruppe dient der Second-Look einer Rezidiv-Diagnostik bzw. -Therapie (SLOP). Bei unsicherem Rezidiv-Verdacht kann den oft schon vielfach vorbehandelten Patienten dadurch möglicherweise eine erneute Chemotherapie erspart werden (44). Bleibt nach Zytostatikatherapie eines Rezidivs ein Residualtumor, so wird dieser exstirpiert und abgeklärt. Der Anteil beider Gruppen in der Literatur ist aus Tab. 11 ersichtlich.

Tab. 11. Verhältnis SLLA zu SLOP

Autor	Jahr	SLLA	SLOP
Comisarow/Grabstald	1976	64 %	36 %
Behrendt et al.	1981	78 %	22 %
Mellin et al.	1982	19 %	81 %
Jaeger et al.	1984	50 %	50 %
Durchschnitt		57 %	45 %

Insgesamt fanden die oben aufgeführten Autoren bei durchschnittlich 55 % noch maligne Residualtumoren, die besonders für Patienten der zweiten Gruppe ein ungünstiges prognostisches Zeichen darstellen.

6. Prognose

Die Heilungschance eines Patienten im metastasierten Krankheitsstadium ist abhängig von der initial vorliegenden Tumorausdehnung. Einnorn und Mitarbeiter schlagen eine Einteilung in drei Stadien vor, die ihren Erfahrungen zufolge eine sehr zuverlässige Prognose erlaubt (Tab. 12, nach (26)). Die Heilungsraten in den Stadien A, B und C betrugen 99 %, 89 % und 57 % (im Mittel 82 %, n = 181).

Pizzocaro und Mitarbeiter erzielten bei einer vergleichbaren Einteilung Heilungsraten von 93 % im Minimalstadium, 89 % bei größerer Tumorausdehnung und 41 % bei weit fortgeschrittener Metastasierung (im Mittel 68 %, n = 59, (73)).

Tab. 12. Prognostische Faktoren (nach Einhorn (26))

- A. Minimalstadium
 - 1. Nur Markererhöhung
 - 2. Hals $\pm$ retroperitoneale LK
 - 3. Inoperable, nicht-palpable retroperitoneale LK ($\pm$ Hals-LK)
 - 4. Lungenmetastasen, < 5 pro Feld, < 2 cm ($\pm$ nicht-palpable abdominale LK, $\pm$ Hals-LK)
- B. Mittleres Stadium
 - 1. Palpable abdominale LK ohne supradiaphragmale Beteiligung
 - 2. Lungenmetastasen, 5 - 10 pro Feld, < 3 cm; oder solitäre Lungenmetastase beliebiger Größe; oder mediastinale Masse < 50 % des intrathorakalen Durchmessers ($\pm$ nicht-palpable abdominale LK, $\pm$ Hals-LK)
- C. Fortgeschrittenes Stadium
 - 1. Lungenmetastasen > 10 pro Feld, oder multiple Lungenmetastasen mit 1 > 3 cm; mediastinale Masse > 50 % des intrathorakalen Durchmessers ($\pm$ nicht-palpable abdominale LK, $\pm$ Hals-LK)
 - 2. Palpable abdominale Masse + Lungenmetastasen
 - 3. Leber-, Knochen- oder ZNS-Metastasen

Nach einer sekundären Operation dient die Histologie des Residualgewebes als Indikator für den weiteren Verlauf. Die in Tab. 44 aufgeführten Autoren erreichten postoperativ in 75 - 100 % eine andauernde Vollremission (cCR), wenn retroperitoneal kein Tumor nachweisbar war. Bei Vorliegen von differenziertem Gewebe sank der rezidivfreie Anteil auf 50 - 90 %. Nur bei 25 - 50 % der Patienten mit malignem Residualtumor konnte ein cCR-Status erreicht werden, bei einer Mortalität von 40 - 47 %. Für die Differenz der angegebenen Zahlenwerte ist eine Vielzahl von Faktoren verantwortlich: neben der Zusammensetzung des untersuchten Patientengutes, das angewandte Therapieprotokoll, die Anzahl der Zyklen und nicht zuletzt die Technik der Operation.

II. Eigene Ergebnisse

1. Methodik

Es wird über 62 Patienten berichtet, die zwischen 1978 und 1986 in der Urologischen Universitätsklinik München wegen eines gonadalen oder extragonadalen malignen Keimzelltumors nach primärer Chemotherapie oder Bestrahlung operiert wurden. Es wurden auch Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen die vorherige Chemo- oder Strahlentherapie nur rudimentären Charakter hatte; ebenso war die Radikalität der Operation kein Aufnahmekriterium, da diese schwer beurteilbar ist und auch sicher nicht-radikale OPs zumindest diagnostischen Wert haben.

Bei 48 Patienten wurde eine sekundäre RLA ohne abdominale bzw. retroperitoneale Voroperation durchgeführt. In 14 Fällen mußte nach unterschiedlichen Ersteingriffen ein zweites Mal operiert werden (Second-Look-Operation). Alle Operationen wurden an der Urologischen Universitätsklinik München vorgenommen (Dir.: Prof. Dr. E. Schmiedt); die Chemotherapien - bis auf wenige Ausnahmen - an der Medizinischen Klinik III der Universität München (Dir.: Prof. Dr. W. Wilmanns). Die Strahlentherapie wurde nur zum Teil in der Radiologischen Klinik Großhadern (Dir.: Prof. Dr. J. Lissner) durchgeführt. Die Beurteilung der Histologie erfolgte im Pathologischen Institut der Universität München (Dir.: Prof. Dr. M. Eder), wo in Zweifelsfällen auch die an anderen Kliniken entfernten Tumoren nachuntersucht wurden. In der Regel erfolgte vom Pathologen eine Klassifizierung der Tumoren sowohl nach der britischen (75) als auch der WHO-Nomenklatur (67). In dieser Arbeit wurde die britische Einteilung bevorzugt, da sonst bei der geringen

Patientenzahl zu kleine Untergruppen entstanden wären.

Der Krankheitsverlauf wurde vom Auftreten erster Symptome an bis zum Herbst 1986 verfolgt. Die dazu nötigen Befunde wurden den Krankenblättern entnommen, zum Teil wurden auch Daten des Tumorregisters im Tumorzentrum München verwendet. Da die Nachsorge der meisten Patienten in den medizinischen Kliniken des Klinikums Großhadern durchgeführt wird, konnten die relevanten Befunde dort eingesehen werden. Waren Patienten nicht mehr zur Untersuchung erschienen, wurden die weiterbetreuenden niedergelassenen Kollegen befragt.

2. Patientengut

2.1. Seitenverteilung

Der Primärtumor befand sich bei 35 Patienten im linken Hoden (56,5 %), 21 mal im rechten Hoden (33,8 %), in 6 Fällen extragonadal (9,7 %).

In der übersichtsliteratur wird eine Betonung des rechten Hodens angegeben, während in vergleichbaren Studien eine Seitenangabe in der Regel fehlt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen den hier vorliegenden fortgeschrittenen Stadien und der auffälligen linksseitigen Häufung bleibt somit Spekulation.

2.2. Altersverteilung

Bei Erstdiagnose waren die Patienten 15-47 Jahre alt, im Mittel 28,7 Jahre. Bei reinen Seminomen betrug das Durchschnittsalter 37,7 Jahre, bei den nichtseminomatösen Tumoren 27,6 Jahre.

2.3. Epidemiologie

Bei zwei Patienten war eine frühere Hodendystopie bekannt. Zwei Tumoren entstanden in atrophischen Hoden; bei

zwei weiteren Patienten lag eine kontralaterale Dystopie vor, bei den befallenen Hoden war aber keine Entwicklungsstörung bekannt.

Drei Jahre nach Abschluß der Behandlung eines extragonadalen Keimzelltumors entstand in einem Fall in einem hypoplastischen Hoden ein Zweittumor.

Drei Jahre vor der Diagnose des Hodentumors war ein Patient wegen eines M. Hodgkin in Behandlung gewesen.

2.4. Symptomatik

Tab. 13. Symptome (n = 53)

Symptom	n	%
Schmerzlose Schwellung	33	62
Rückenschmerzen	16	30
Schmerzhafte Schwellung	14	26
Gewichtsverlust	7	13
Leistenschmerzen	6	11,3
Bauchschmerzen	5	9,4
Thoraxschmerzen	3	5,7
Hydrocele	3	5,7
Supraclaviculärer LK	3	5,7
Hämaturie	2	3,8
Begleitentzündung	2	3,8
Gynäkomastie	2	3,8
Nierenschmerzen	2	3,8
Fieber	2	3,8
Beinödem	1	1,9

In der Gruppe der gonadalen Keimzelltumoren fand sich eine schmerzlose Vergrößerung des Skrotalinhaltes bei 60% der Patienten als Erstsymptom; 20 % gaben eine schmerzhafte Schwellung an, die übrigen Symptome wurden durch

Metastasen verursacht, wobei Rückenschmerzen mit 15 % dominierten. In absteigender Häufigkeit folgten eine supraclaviculäre Lymphknotenschwellung, Bauchschmerzen und Gynäkomastie. Eine Zusammenstellung der im Krankheitsverlauf insgesamt aufgetretenen Symptome gibt Tab. 13.

Bei extragonadalen (retroperitonealen) Tumoren waren abdominelle Schmerzen bzw. Ischialgien bei je zwei Patienten die Erstsymptome. Bei einem Patienten war als erstes eine Gynäkomastie auffällig.

Insgesamt traten die in Tab. 14 beschriebenen Symptome auf.

Tab. 14. Symptome extragonadaler Tumoren (n = 5)

Symptom	n	%
Ischialgie	3	60
Abdominelle Schmerzen	2	40
Gewichtsabnahme	2	40
Gynäkomastie	1	20
Fieber, Nachtschweiß	1	20

Zwischen dem ersten Auftreten von zumeist noch diskreten Symptomen bis zur Diagnose lagen wenige Tage bis in einem Fall 26 Monate, im Durchschnitt waren es 5,2 Monate (Tab. 15).

Tab. 15. Symptom - Diagnose - Intervall

Stadium	Intervall (Monate)	n
II	6,9	17
III	4,7	10
IV	4,3	24

In der Literatur finden sich Angaben über eine positive Korrelation zwischen Symptombdauer und Stadium (102); für das größte Intervall im Stadium II dürfte das hier dominierende Stadium IIc verantwortlich sein.

2.5. Histologie

Eine Semikastration erfolgte bei allen Hodentumorpationen, aber auch bei drei Patienten mit extragonadalem Tumor, da sie einen suspekten Palpationsbefund aufwiesen, zweimal eine Atrophie und einmal eine lokale Verhärtung. Der Eingriff erfolgte überwiegend an auswärtigen Kliniken; in fünf Fällen lag eine falsche Diagnose vor, weshalb ein skrotaler Schnitt vorgenommen wurde.

Der erste histologische Befund wurde bei sieben Patienten mit gonadalem Tumor durch die Biopsie von Metastasen gewonnen (Tab. 16).

Tab. 16. Erstdiagnose

Primärtumor	SK	Lap	Hals-LK	Leber-PE	Nieren-PE
HT (n = 56)	49	2	4	1	1
EGT (n = 6)	-	4	3	-	-

(Je ein Patient: Lap + Hals-LK)

Die Semikastration ergab in zwei Fällen den Befund eines sogenannten "ausgebrannten" Tumors ohne Zeichen von Malignität; durch Probelaaparotomie wurde bei einem Patienten die Diagnose MTU gestellt, bei dem anderen erfolgte dieser Eingriff nicht, so daß er als "MTD" aufgeführt ist (Tab. 17).

Tab. 17. Primärtumor (n = 62)

MID	MTI	MTU	MIT	S	S+ID	S+MI1	S+MIU
1	19	12	6	7	3	5	9

2.6. Stadienverteilung

Bei allen 62 Patienten wurden die im allgemeinen Teil beschriebenen Staging-Untersuchungen durchgeführt. Die resultierende Stadieneinteilung zeigt Tab. 18; die Verteilung der TNM-Parameter ist in Tab. 19 dargestellt.

Tab. 18. Stadieneinteilung

I	II	III	IV
3	19	13	27

Tab. 19. TNM-Parameter

X	0	1	2	3	4	
T	9	4	14	8	18	9
N	0	6	4	14	18	20
M	0	35	27			

2.7. Tumormarker

Eine Kontrolle der spezifischen Tumormarker AFP und HCG muß vor und nach jedem therapeutischen Eingriff erfolgen (54,88). Auch der Verlauf der unspezifischen LDH-Konzentration hat eine Aussagekraft (32), wurde aber leider nur in beschränktem Umfang durchgeführt. Tab. 20 beschreibt die Verteilung dieser Parameter vor und nach Chemotherapie, d.h. nach Semikastration und vor der Operation.

Tab. 20. Markerveränderung bei Chemotherapie

AFP	1. d. N.	<10 ²	<10 ³	<10 ⁴	<10 ⁵	>10 ⁵	n = 51
vor Ch	14	9	17	8	3	0	[ng/ml]
nach Ch	47	3	0	1	0	0	

HCG							n = 51
vor Ch	10	12	9	12	4	4	[U/l]
nach Ch	49	2	0	0	0	0	

LDH	<120	<250	<500	>500		n = 11
vor Ch	0	0	3	8		[U/l]
nach Ch	2	8	1	0		

3. Therapie

In allen 62 Fällen wurden kombinierte Therapieformen angewandt. Vor der sekundären bzw. Second-Look-Operation erfolgte eine Zytostase oder Bestrahlung (Tab. 21). Die Folgetherapien differierten je nach OP-Befund und weiterem Krankheitsverlauf.

Tab. 21. Primärtherapie

Chemotherapie:	n = 56
Bestrahlung:	n = 4
Chemo- + Strahlentherapie:	n = 2

3.1. Strahlentherapie

3.1.1. Primäre Radiatio

Bei 6 Patienten wurde vor der RLA eine Strahlentherapie durchgeführt, die retrospektiv nur in zwei Fällen indiziert gewesen wäre (Tab. 22).

Tab. 22. Charakteristika vorbestrahlter Patienten

Primärhistologie

MTU	MTU+S	MTI+S	S
1	2	1	2

Stadium bei Radiatio

I	II	III	IV
2	3	1	-

Stad.	n	Histo.	Indikation zur Radiatio
I	1	MTU	adjuvant
I	1	MTU+S	Primärdiagnose: Seminom
II	1	S	Rezidivverdacht
II	1	S	Residualtumor
II	1	MTU+S	Primärdiagnose: Seminom
III	1	MTI+S	Primärdiagnose: Seminom

Drei dieser Patienten hatten einen Kombinationstumor mit einem überwiegend seminomatösen Anteil, so daß die Diagnose "reines Seminom" gestellt und, dem Stadium entsprechend, die Bestrahlung eingeleitet wurde.

Nach Revision der Diagnose wurde sie in zwei Fällen abgebrochen und eine RLA bzw. Chemotherapie durchgeführt. In einem Fall wurde durch die Radiatio jedoch eine Vollremission erzielt; das Vorliegen eines teratoiden Anteils fiel erst bei Anstieg des AFP während der Nachsorge auf, worauf eine Chemotherapie eingeleitet wurde, wodurch eine Vollremission erzielt wurde. Erst bei erneutem Anstieg des AFP wurde eine sekundäre RLA durchgeführt.

Bei einem Patienten war die Vorbestrahlung nur in Form einer adjuvanten Radiatio der Leistengegend nach Semikastratio durchgeführt worden. Nach mehr als sechs Jahren

kam es zum retroperitonealen Rezidiv. Es wurde vitales Tumorgewebe entfernt und eine Chemotherapie angeschlossen.

3.1.2. Sekundäre RLA nach Bestrahlung

Nur bei zwei Patienten wurde eine sekundäre RLA im Sinne einer Kombinationstherapie durchgeführt. Beide waren wegen eines Seminoms in kurativer Absicht bestrahlt worden.

In einem Fall hatte die Bestrahlung bei ausgedehntem retroperitonealen Befall nur zu einer partiellen Rückbildung der Tumormasse geführt. In der folgenden radikalen RLA konnte aber kein vitales Tumorgewebe mehr gefunden werden.

Bei dem zweiten Patienten bestand wegen einer paraaortalen Raumforderung sowie einer stummen Schrumpfniere ein Rezidivverdacht. Bei der RLA wurde nur nekrotisches und fibrosiertes Gewebe entfernt, in das der Ureter eingemauert war.

3.1.3. Postoperative Radiatio (n = 5)

Im postoperativen Krankheitsverlauf wurden fünf Patienten bestrahlt (Tab. 23). Die Radiatio von Abdomen, Hals, Mediastinum und Lunge wurde wegen zunehmender Resistenz nach sieben bis elf Zyklen einer Polychemotherapie nötig. In den übrigen Fällen wurden gezielt Hirn- und Wirbelsäulenmetastasen bestrahlt. Drei dieser Patienten starben nach fünf bis 23 Monaten. Bei ihnen konnte aber zumindest ein palliativer Effekt verzeichnet werden. Zwei Patienten befinden sich derzeit in klinischer Vollheilung.

Tab. 25. Charakteristika nachbestrahlter Patienten

Stadium	Histo.	RLA	Zielgebiet
1. IIc	MTI	MTI	Hirn, Lunge
2. IIc	MTU+S	N/F ¹	Abdomen
3. III	MTI	MTI	Abdomen, Hals, Mediastinum
4. IVb	MTU	N/F	Hirn, LWS
5. IVb	MTI+S	TD	Hirn, BWS

¹ = OP nicht radikal

Die Bedeutung der Strahlentherapie im untersuchten Patientengut liegt damit in der Behandlung solitärer Hirn- und Knochenmetastasen sowie zytostatika-resistenter Tumormanifestationen anderer Lokalisationen.

Eine kombinierte Therapie aus Bestrahlung mit nachfolgender Operation lag bei nur zwei Patienten vor; in den übrigen vier Fällen wäre die Radiatio bei exakter histologischer Diagnose nicht indiziert gewesen.

3.2. Chemotherapie

3.2.1. Patienten

Bei 58 zum Teil vorbehandelten Patienten (Tab. 24) wurde eine Chemotherapie mit nachfolgender sekundärer Operation durchgeführt. Mit Ausnahme eines Patienten (MTI im Stadium I) war die präoperative Zytostase auf grund der retroperitonealen Tumorausdehnung oder des disseminierten Befalls indiziert (Tab. 25).

Tabelle 24. Vorbehandlung (n = 16)

Radiatio	Probelap.	Tumorreduktion	Prim. RLA
2	7	3	4

Tab. 25. Stadienverteilung

I	II	III	IV
1	17	13	27

3.2.2. Therapie-Schemata

Über die angewandten Therapieprotokolle, jeweils unterteilt nach Stadien, informiert Tab. 26.

Tab. 26. Therapieprotokolle

Schema	n	I	II	III	IV
PVB	30	1	8	9	12
PVB+Komb.	12	-	3	2	7
ECBC+Komb.	9	-	2	1	6
VIP	3	-	3	-	-
andere	4	-	1	1	2

Es wurden im Durchschnitt 4,9 Zyklen eines Protokolls durchgeführt (2 - 12 Zyklen), wobei das Schema nach Einhorn mit den Substanzen Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin (24) zu über 70 % Grundlage der Therapie war. In 12 Fällen mußten wegen mangelhaften Ansprechens des Tumors oder wegen Nebenwirkungen noch Zyklen nach anderen Protokollen gegeben werden (33).

Bei reinen Seminomen wurde das VIP-Schema bevorzugt (11). Das Viererschema nach Hartenstein (36) wurde primär bei fortgeschrittener Fernmetastasierung oder extremen retroperitonealen Tumormassen gewählt, aber auch als Fortsetzung einer nach Einhorn begonnenen Therapie verwendet.

3.2.3. Resultate

Das abschließende Re-staging ergab bei 12 Patienten eine komplette Remission (CR), 42 mal eine partielle Remission (PR) mit Residualtumoren; in vier Fällen hatte sich die Tumorausdehnung nur wenig verändert (no change = nc). Die Effektivität der Chemotherapie kann anhand dieser Zahlen aber nicht beurteilt werden, da nur ein geringer Teil der vollremittierten Patienten einem sekundären Eingriff unterzogen wurde.

Zwischen 1979 und 1982 lag die Rate der Vollremissionen in den Stadien IIc - IVb an der Medizinischen Klinik III der Universität München bei 57 % (35).

3.3. Chirurgie nach Chemotherapie

Die nachfolgende sekundäre Operation war in 44 Fällen zur Resektion des Residualgewebes vorgenommen worden, bei 10 Patienten mit CR zur histologischen Sicherung des Therapieergebnisses. Bei je zwei Patienten nach CR bzw. PR wurde bei Rezidivverdacht operiert.

3.3.1. Histologie

Das histologische Ergebnis in Abhängigkeit vom Remissionsgrad zeigt Tab. 28.

Tab. 28. Remissionsgrad und histologischer OP-Befund

	nach Chemo.	vor OP	Tu.	ID...	N/F
CR	12	10	1	4	5
PR	42	40	7	17	16
NC	4	4	2	1	1
P	-	4	4	-	-

Die Operation bei Rezidivverdacht ergab stets vitales Tumorgewebe. Hatten die Tumormassen kaum angesprochen (NC), so lag zur Hälfte noch maligner Tumor vor, bei PR dagegen nur zu 17 %. War vor der Operation noch eine CR vermutet worden, so wurde bei einem Patienten dennoch vitales Tumorgewebe entdeckt, in vier weiteren Fällen differenzierte Teratomreste.

Das Gesamtergebnis ist in Tab. 29 zusammengestellt. Eine Literaturübersicht gibt Tab. 44 (S. 58).

Tab. 29. OP-Ergebnis

Vitaler Tumor:	n = 14 (24 %)
TD	: n = 22 (38 %)
N/F	: n = 22 (38 %)

Die Beobachtung von Einhorn (24), Pizzocaro (73) und anderen Autoren, daß das Vorliegen reifer Tumoranteile die Remissionsrate mindert, konnte anhand unseres Krankengutes nicht bestätigt werden (Tab. 30).

Tab. 30. Primär- und Residualhistologie

	n	MTD	MTI	MTU	MTI	S	S+TD	S+MTI	S+MTU
N/F	22	1	4	4	4	4	2	1	2
TD	22	-	12	3	2	-	1	2	2
TU	14	-	3	4	-	1	-	2	4

3.3.2. Metastasenverteilung

Auf der Grundlage der topographischen Angaben der Histologiebefunde wurde der Versuch unternommen, die Verteilung der retroperitonealen Metastasen anschaulich dar-

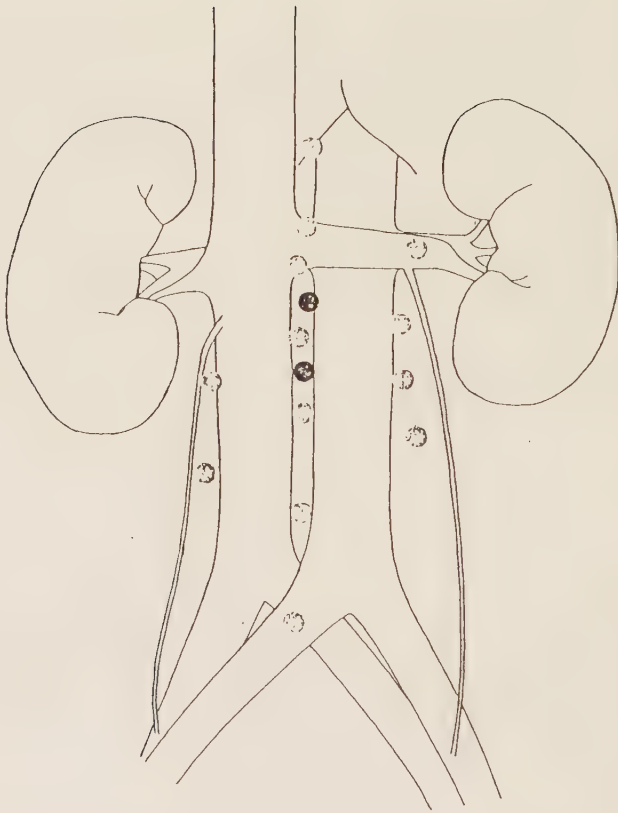


Abb. 10. LK-Metastasen, Tumor rechts

zustellen (Abb. 10 und 11). Die Lokalisation der retroperitonealen vitalen (= ) und differenzierten (= ) Residualtumoren wies dabei ein dem fortgeschrittenen Stadium entsprechendes Verteilungsmuster auf (vgl. S. 21 - 22). Differenzierte und undifferenzierte Metastasen fanden sich von der interiliacalen bis zur suprahilären Zone, dazwischen erstreckte sich der Tumorbefall bis zur

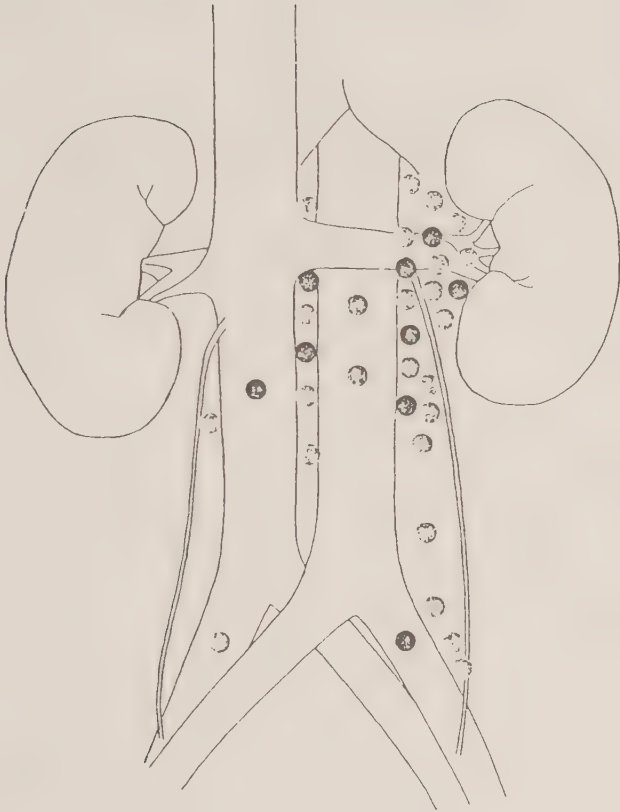


Abb. 11 LK-Metastasen, Tumor links

jeweils kontralateralen Seite. Diese Befunde stützen die Ergebnisse von Donohue (21) und zeigen die Notwendigkeit einer möglichst vollständigen bilateralen Sekundäroperation, die beide suprahilären Zonen mit einschließen sollte.

3.5.5. Sekundäre RLA

Sekundär-Eingriffe nach Chemotherapie können je nach Vorbehandlung in sekundäre RLAs und Second-Look-Operationen aufgeteilt werden.

Im untersuchten Patientengut wurde in 44 Fällen durchschnittlich 6,6 Wochen (2 - 24 Wochen) nach Abschluß der Chemotherapie eine sekundäre RLA als erste operative Maßnahme durchgeführt (Tab. 31).

Tab. 31. Patienten-Charakteristika (n = 44)

Primärtumor	rechts: n = 15
	links : n = 27
	extragonadal: n = 2

Stadien

I	II	III	IV
1	8	9	26

Histologie

ID	MTI	MTU	MIT	S	S+TD	S+MTI	S+MTU
1	14	8	6	3	1	5	6

Den histologischen Befund der Operation zeigt Tab. 32.

Tab. 32. Histologie und Mortalität

Histo	n	%	Mortalität	%
TU	10	22,7	3 von 10	33,3
ID	17	38,6	4 von 17	23,5
N/F	17	38,6	2 von 17	11,8

Im weiteren Krankheitsverlauf wurde bei 21 Patienten erneut eine Chemotherapie durchgeführt, in 5 Fällen zusätzlich eine Bestrahlung. Eine Hirnmetastase wurde operativ entfernt, wegen Rezidivverdachts wurden zwei Second-Look-Eingriffe durchgeführt.

Bei 9 Patienten kam es dennoch zu einem therapieresistenten Tumorprogress mit letalem Ausgang nach durchschnittlich 10,4 Monaten (2 - 23 Monate).

In 35 Fällen konnte durch die kombinierte Therapie eine Remission des Tumorleidens bei einer post-operativen Beobachtungszeit von 3 - 84 Monaten (im Mittel 31,5 Monate) erzielt werden.

3.3.4. Second-Look-Eingriffe

Bei 14 Patienten stellte die Operation einen Second-Look dar, nachdem schon vor der Chemotherapie eine Exploration des Retroperitoneal-Raumes stattgefunden hatte. Dazu können noch zwei Patienten gerechnet werden, bei denen nach sekundärer RLA eine erneute Laparotomie indiziert war (Tab. 33).

Tab. 33. Charakteristika der Patienten (n = 16)

Ersteingriff

Probelap.	Tumorreduktion	Primäre RLA	Sekundäre RLA
7	3	4	2

Primärtumor

rechts:	n = 2
links:	n = 10
extragonadal:	n = 4

Histologie

MFI	MIU	S	S+TD	S+MIU
6	4	2	2	2

Primärstadium und Indikation zum Second-Look

Stadium	n	Indikation
I	1	Res.tu. ¹ nach Chemoth. eines Rezidives
IIa	2	Rezidiv
IIc	6	Res.tu. nach primärer Chemoth.
III	3	Res.tu. nach primärer Chemoth.
	2	Rezidiv
	1	Progression bei Chemoth.
IV	1	Res.tu. nach primärer Chemoth.

¹ = Residualtumor

Bei 10 Patienten mit primär inoperablem Situs wurde im Mittel 8,9 Monate nach dem Ersteingriff eine Second-Look-Lymphadenektomie vorgenommen.

Sechs Patienten mußten im Zuge einer Rezidivbehandlung durchschnittlich 29,8 Monate nach dem Ersteingriff erneut operiert werden. Alle Patienten hatten sich zwischen den Operationen einer Chemotherapie unterziehen müssen. Die histologischen Befunde zeigt Tab. 34, Tab. 35 zum Vergleich eine Literaturübersicht.

Bei 3 von insgesamt 4 Patienten mit noch vitalem Resttumor wurde eine erneute Chemotherapie eingeleitet, 2 Patienten starben dennoch an weiterer Tumorprogression nach 4 bzw. 6 Monaten. Der dritte mußte sich nach 8 Monaten einem Third-Look unterziehen, bei dem wiederum vitales Tumorgewebe entfernt wurde. Nach einer intensivierten Chemotherapie befindet er sich derzeit in Vollremission. Das Auftreten einer mediastinalen Raumforderung machte in einem Fall mit retroperitoneal nur differenziertem Rest-

Tab. 34. OP-Befund

		Tu.	ID	N/F	Ø
SLLA	(n = 10)	2	4	4	-
SLOP	(n = 6)	2	2	1	1

Tab. 35. Literaturvergleich

Autor	Jahr	n	SLLA	SLOP	Tu.	ID	N/F	Ø
Comisarow/Grabstald	1976	11	7	4	7	2	2	-
Behrendt et al.	1981	32	25	7	16	-	9	7
Mellin et al.	1982	16	3	13	11	1	1	3
Jaeger et al.	1984	22	11	11	9	5	2	6

tumor eine erneute Zytostase nötig, durch die eine Vollremission erzielt werden konnte.

Bei einer Beobachtungszeit von 30,1 Monaten (1 - 75 Monate, n = 11) konnten damit von insgesamt 16 Patienten 14 in einen krankheitsfreien Status gebracht werden.

3.3.5. Komplikationen

Die durch Polychemotherapie induzierte Fibrosierung des Residualgewebes, verbunden mit der Infiltration und Ummauerung von Gefäßen führt bei diesen Operationen häufig zu Komplikationen oder erzwingt eine OP-Erweiterung wie eine zusätzliche Nephrektomie (8,19,38,50,87,91,105).

Die im eigenen Krankengut aufgetretenen Komplikationen sind in Tab. 36 zusammengestellt.

Der post-operative Verlauf gestaltete sich meist komplikationslos; viermal mußte jedoch wegen eines Ileus relaparotomiert werden. bei 14 Patienten traten Lymphozellen auf, die zumeist asymptomatisch blieben. In je 2

Fällen mußten sie punktiert bzw. drainiert werden; bei einem Patienten war eine erneute OP nötig. Postoperative Störungen sind in Tab. 37 zusammengefaßt.

Tab. 36. Intraoperative Komplikationen und erweiterte OPs

Nephrektomie	11	(links: 10, rechts: 1)
Adrenalektomie	1	
Leberresektion	3	(Cholezystektomie: 1)
Psoas-Infiltration	3	
Duodenal-Riß	1	
Sigmaresektion	1	
Aorteninterponat	2	
Cavainterponat	2	
Cavathrombektomie	1	
V.Renalis-Teilresektion	1	

Tab. 37. Postoperative Störungen

Relaparotomie	4
Lymphozelen	14
Lymphfistel	1
Sekundärheilung	2
Narbenhernie	1

3.3.6. Thorakotomie

Bei 9 von 27 Patienten mit Lungenmetastasen (Stadium IV) wurden nach der Chemotherapie Residuen exstirpiert und abgeklärt (Tab. 38, 39, Literaturübersicht in Tab. 40).

Tab. 38. Histologie

..	IV	ID	N/F	Exploration
	1	2	5	1

Tab. 39. OP-Befund und Primär-Histologie

OP	n	MTI	MTI	MTU+S
TU	1	1	-	-
TD	2	1	-	1
N/F	5	1	3	1

Tab. 40. Literaturübersicht

Autor	Jahr	n	Tu.	TD	N/E
Mandelbaum	1980	22	9	8	5
Einhorn	1981	21	7	11	3
Vugrin	1982	12	2	4	6
Mandelbaum	1983	72	22	28	22
Lemoine	1984	21	7		14

Eine atypische Lungenresektion erfolgte sechsmal vor der RLA und dreimal danach. Sie ergab bei einem Patienten vitales Tumorgewebe. Nach Fortführung der Chemotherapie lagen bei der RLA nur noch differenzierte Teratom-Reste vor (Tab. 41).

Tab. 41. Histologie bei Thorakotomie und RLA

Thor	RLA		
	Tu.	TD	N/E
Tu.	-	1 ¹	-
TD	-	2	-
N/F	-	3	2

¹ = nach weiterer Chemotherapie

In zwei Fällen wurde nur differenziertes Tumorgewebe entfernt, in 5 Fällen Nekrosen und Fibrosen. Bei einem Patienten hatte eine Gefäßanomalie den Residualtumor vorgetauscht. Im weiteren Krankheitsverlauf erlag ein Patient einem therapieresistenten Rezidiv; bei ihm waren in einem nicht-radikalen Eingriff nur Nekrosen und Fibrosen entfernt worden.

3.4. Folgetherapie

Bei 27 Patienten mußte im post-operativen Verlauf die Therapie fortgesetzt werden. Über die Stellung der Radiothio wurde bereits unter 3.1.3. berichtet.

Nach Entfernung von vitalem Residualtumor wurde in 13 Fällen eine Salvage-Chemotherapie eingeleitet, wodurch 8 Patienten in eine Remission gebracht werden konnten; 3 davon erlitten ein Rezidiv, das aber durch eine erneute Zytostase beherrscht werden konnte (Rezidivrate: 33,3 %; cCR: 43 %).

Von 22 Patienten mit differenziertem Teratom rezidivierten sechs, von denen nur zwei gerettet werden konnten (Rezidivrate: 27,3 %; cCR: 72,7 %).

Bei zwei Patienten, die bei ansteigenden Markern operiert wurden, lag histologisch kein Tumorgewebe vor. In einem Fall konnte dieser Befund durch die mangelnde Radikalität der OP erklärt werden, im anderen durch eine große Hirnmetastase. Bei beiden konnte eine weitere Progression nicht aufgehalten werden. In allen anderen Fällen mit fehlendem histologischen Tumornachweis trat kein Rezidiv auf.

4. Ergebnisse

Nach kombiniertem Einsatz chirurgischer, chemo- und strahlentherapeutischer Methoden befinden sich bei einer postoperativen Beobachtungszeit von durchschnittlich 31,1 Monaten 45 Patienten in Vollheilung (72,6 %), während bei 6 Patienten noch pathologische Befunde vorliegen (9,7 %). In 11 Fällen (17,7 %) konnte ein letaler Ausgang des Tumorleidens nicht verhindert werden (Tab. 42).

Tab. 42. Therapieergebnis

OP-Histo	n	NED	AWD	DOD
IU	15	7 (46,7 %)	3	5
TD	22	17 (77,3 %)	1	4
N/F	25	21 (84,0 %)	2	2

Nachfolgend sollen einige prognostisch bedeutsame Parameter betrachtet werden, wobei zwei Patienten mit rudimentärer Radiatio im Stadium I nicht berücksichtigt werden.

4.1. Bedeutung der Residualhistologie

Die Überlebensrate zeigte sich vom histologischen Resultat der Operation abhängig (Abb. 12).

Bei vitalem Residualtumor betrug sie 64,3 %, für TD 81,8 % und ohne Tumornachweis 91,7 %.

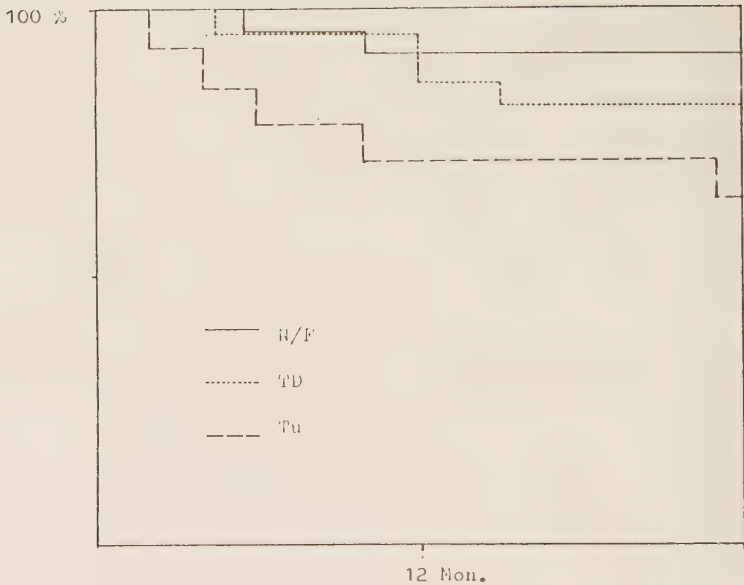


Abb. 12. Residualhistologie und Überlebensrate

4.2. Primärhistologie

In der Histologie des Primärtumors therapieresistenter Patienten lag in 6 Fällen MTU + S und fünfmal MII + S vor. Eine schlechtere Prognose von Patienten mit choriale Anteilen konnte im untersuchten Krankengut nicht festgestellt werden (Tab. 43).

Tab. 43. Primärhistologie und Mortalität (n = 60)

	MTD	MTI	MTU	MTT	S	S+TD	S+MTI	S+MTU
n	1	19	11	6	7	3	5	8
+	-	4	3	-	-	-	1	3

4.3. Tumormarker

Die Mortalität in Abhängigkeit von der Markeraktivität vor Chemotherapie zeigt Tab. 44, bei Patienten mit AFP > 1000 ng/ml bzw. HCG > 10 000 U/l lag sie bei 50 %. Umgekehrt wiesen alle verstorbenen Patienten schon anfangs eine Markererhöhung auf. In 3 von 4 Fällen mit einem HCG > 10 000 lagen synzytiotrophoblastische Riesenzellen vor, die in der britischen Klassifikation nicht eigens erwähnt werden.

Tab. 44. Tumormarker und Mortalität

AFP	i.d.N.	<10 ²	<10 ³	<10 ⁴	<10 ⁵	>10 ⁵	n = 51
vor Ch	14	9	17	8	3	0	[ng/ml]
	2	2	1	4	2	-	

HCG	i.d.N.	<10 ²	<10 ³	<10 ⁴	<10 ⁵	>10 ⁵	n = 51
vor Ch	10	12	9	12	4	4	[U/l]
	1	1	1	4	2	2	

5. Diskussion

Die primäre Chemotherapie fortgeschrittener Keimzelltumoren mit Organmetastasen oder ausgedehnter retroperitonealer Tumormasse vor einer operativen Intervention ist heute ein allgemein anerkanntes und angewandtes Therapiekonzept.

Donohue (18) berichtete schon 1980 über bessere Ergebnisse mit diesem Vorgehen und Javadvour (46) wies 1981 in einer prospektiven randomisierten Studie nach, daß eine primäre Tumorreduktion den Erfolg der Chemotherapie - bei größerer Tumormasse kann nur in 30-50 % eine Vollremission erzielt werden - nicht vergrößert.

Ein sekundärer operativer Eingriff nach Abschluß der Chemotherapie ist daher in jedem Fall zu diskutieren, wenn noch Residualtumoren vorliegen, deren Dignität klinisch nicht abzuklären ist. Der Operation sollten nicht weniger als 4 Zyklen vorausgehen, da sonst die Rezidivgefahr wesentlich größer ist, wie Einhorn Ende der 70er Jahre beobachtete (25). Heute versucht man die Chemotherapie bis zur Normalisierung der Marker auszudehnen. Im eigenen Patientengut wurden dazu durchschnittlich 4,9 Zyklen durchgeführt.

Tab. 44 Residualhistologie

Autor	Jahr	n	Schema	N/F	TD	TU
Donohue	1980	26	PVB	8	9	9
Einhorn	1981	41	PVB	12	14	15
Donohue	1982	51	PVB	16	16	19
Freiha	1984	40	PVB	21	18	1
Germa	1985	25	PVB	6	10	9
Pizzocaro	1985	36	PVB	16	10	10
Kreuser	1985	50	PVB±VB/AP	20	10	20
		269		99	87	83
%		100		37	32	31
Loehrer ¹	1986	327		127	131	69
%		100		39	40	21

(¹ = Ergebnisse aus 8 anderen Arbeiten)

Das histologische Ergebnis dieser Eingriffe ist in einem Literaturvergleich in Tabelle 44 aufgeführt. Die eigenen Befunde - vitaler Tumor zu 23 %, TD zu 37 % und N/F zu 40 % - stimmen dabei mit denen der oben zitierten Autoren gut überein.

Ein möglichst radikales Vorgehen wird dabei empfohlen, das neben der Resektion des Tumors eine komplette retro-peritoneale Lymphadenektomie einschließt, da vitale Metastasen nicht nur im Bereich der größten Tumormasse sondern willkürlich im gesamten Lymphabflußgebiet verteilt vorliegen können. Dies bewiesen Arbeiten von Donohue (18, 21) sowie Richie (77) und konnte im eigenen Krankengut bestätigt werden.

Während die Indikation zur Operation bei Vorliegen eines Residualtumors eindeutig gestellt werden kann, so ist das weitere Vorgehen im Falle einer chemotherapeutisch erzielten Vollremission nicht unumstritten. Die meisten Autoren befürworten eine abwartende Haltung, obwohl bekannt ist, daß eine nur klinisch diagnostizierte Vollremission das Vorliegen tumoröser Strukturen nicht ausschließt (18,21). Insbesondere sind negative Tumormarker nach Chemotherapie keine verlässlichen Parameter.

Bei den eigenen Patienten wurde nach klinischer Diagnostik in 10 Fällen eine Vollremission vermutet; die Operation ergab jedoch folgendes Ergebnis (Tab.45).

Tab. 45 Histologie bei klinischer Vollremission

vitaler Tumor :	1
TD :	4
N/F :	5

Es lagen somit zu 50 % noch Teratomstrukturen vor, wenn auch nur in einem Fall als vitaler Tumor. Dieser Befund verdeutlicht die Schwierigkeit eine Vollremission rein klinisch zu verifizieren und rechtfertigt eine Operation zur histologischen Sicherung des Therapieresultates, zumal auch bei ausgedehnten Eingriffen keine perioperative

Mortalität zu verzeichnen war.

Das therapieresistente Tumorgewebe kann reseziert und eine gegebenenfalls nötige adjuvante Zytostase unverzüglich eingeleitet werden, während andernfalls das Rezidiv abgewartet werden würde, da das therapeutische Vorgehen nach der Chemotherapie vom Remissionsgrad abhängt, wenn keine Histologie vorliegt.

Wie Tabelle 46 verdeutlicht, hängt die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives auch nach sekundärer Operation und nachfolgender adjuvanter Chemotherapie vom histologischen Ergebnis ab.

Tab. 46 Rezidivraten

Histologie	N/F	TD	vit.Tu. (%)
Donohue 1980	0	22,2	66,7
Einhorn 1981	8,3	14,3	73
Kreuser 1985	25	37	55
eig.Pat. 1988	0	27,3	33,3

Die relativ hohe Rezidivrate in den Studien von Donohue und Einhorn bei malignen Residualtumoren liegt im therapeutischen Vorgehen vor 1980/81 begründet. Eine sekundäre Operation wurde in diesen Studien auch bei erhöhten Markern durchgeführt, was heute nur als ultima ratio bei ausgeschöpfter Chemotherapie angesehen wird.

Im eigenen Krankengut traten nach Vollremission keine Rezidive auf, wenn nur Nekrosen und Fibrosen gefunden wurden. Zwei Patienten jedoch, bei denen kein histologischer Tumornachweis gelang, obwohl die Marker anstiegen, konnten auch durch eine Fortsetzung der Chemotherapie nicht gerettet werden. Die schon wiederholt getroffene Feststellung, daß eine Operation bei Markererhöhung nur

geringe Erfolgsaussichten hat, wird dadurch erneut bestätigt.

Die einzige Ausnahme stellte ein Patient dar, bei dem ein durch Markererhöhung diagnostiziertes, umschriebenes Rezidiv in einer Second-Look-Operation entfernt werden konnte.

Wie die Rezidivrate ist auch die Überlebensrate von der Residualhistologie abhängig. Die in Tabelle 47 aufgeführten Zahlen weisen aber je nach Beobachtungszeitraum und Patientenkollektiv deutliche Differenzen auf.

Tab. 47 Überlebensraten

Histologie	N/F	TD	vit.Tu. (%)
Donohue 1980	100	100	84,6
Germa 1985	100	100	55,6
Kreuser 1985	75	60	25
Jaeger 1987	88	88,2	54,6
eig.Pat. 1988	91,7	81,8	64,3

So liegt bei der niedrigsten Überlebensrate für vitalen Resttumor die längste Beobachtungszeit vor, bei primär weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Von den eigenen Patienten überlebten alle mit nekrotischen Residuen, sofern keine Tumoraktivität zu verzeichnen war, was bei zwei Patienten der Fall war.

Nach Entfernung von vitalem Tumor überlebten alle Kranken, die durch eine anschließende Salvage-Chemotherapie in eine Vollremission gebracht werden konnten. Drei spätere Rezidive konnten durch erneute Zytostase beherrscht werden.

Nach Resektion differenzierter Teratomstrukturen war die Rezidivrate zwar geringer, von den sechs betroffenen Pa-

tienten konnten jedoch nur zwei durch eine weitere Chemotherapie gerettet werden.

Im Vergleich der durchschnittlichen NED-Raten, unabhängig von der Residualhistologie, ist der im eigenen Patientengut ermittelte Wert von 72,6 % fast identisch mit dem Ergebnis einer aktuellen Verbundstudie von Jaeger et al. (45) (Tabelle 48).

Tab. 48 NED - Raten

		NED	AWD	DOD (%)
Donohue	1980	80,8	3,8	15,4
Germa	1985	84	-	16
Jaeger	1987	74	2,2	21
eig.Pat.	1988	72,6	9,7	17,7

Die durchschnittliche Überlebensrate (NED+AWD) beträgt sogar 82,3 %, bei einer den anderen Studien vergleichbaren Mortalität von 17,7 %.

III. Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wurden nach einer allgemeinen Einführung in Pathologie, Klinik und Therapie maligner Keimzell- bzw. Hodentumoren Befunde und Prognose nach Chemotherapie mit folgender Sekundär-Operation behandelt. Im zweiten Teil wurde über 62 Patienten berichtet, die zwischen 1979 - 1986 an der Urologischen Universitätsklinik München (Dir.: Prof. Dr. E. Schmiedt) nach Chemo- oder Strahlentherapie operiert worden waren.

In 35 Fällen lag der Primärtumor im linken Hoden, 21 mal rechts und 6 mal extragonadal. Das Durchschnittsalter betrug 27,6 Jahre in der Gruppe der nicht-seminomatösen Tumoren und 37,7 Jahre bei Seminomen.

Als Erstsymptom trat zu 60 % eine schmerzlose Hodenschwellung auf, in weiteren 20 % war sie mit Schmerzen verbunden.

Bei den extragonadalen Tumoren standen Ischialgien und abdominelle Schmerzen im Vordergrund.

Als Primärtumor lag zu 30 % ein MTI vor, in 20 % MTU; die zweite Hälfte setzte sich aus den übrigen Tumorarten zusammen. Es dominierten weit fortgeschrittene Stadien, 27 Patienten befanden sich im Stadium IV, 13 im Stadium III, 19 im Stadium II und 3 im Stadium I.

Nach Radiatio wurden 4 Patienten operiert, wobei in einem Fall vitales Tumorgewebe gefunden wurde.

Bei 58 Patienten wurden durchschnittlich 4,9 Zyklen einer Poly-Chemotherapie durchgeführt, nach welcher sich 12 Patienten in Vollremission und 42 in Partialremission befanden; in 4 Fällen hatte die Therapie wenig angesprochen (nc).

Bei den nachfolgenden Operationen, die auch getrennt in 44 sekundäre RLAs und 14 Second-Look-Eingriffe untersucht wurden, fand sich in 14 Fällen (24 %) vitales Tumorgewebe und bei je 22 Patienten (38 %) differenziertes Teratom

bzw. Nekrosen und Fibrosen.

Eine sekundäre Thorakotomie, die bei 9 von 27 Patienten im Stadium IV durchgeführt worden war, erbrachte in 3 Fällen Teratomgewebe, einmal als vitalen Tumor.

Lag bei der Lymphadenektomie malignes Gewebe vor, so konnten trotz Anschluß-Chemotherapie 5 Patienten nicht gerettet werden. Bei 6 Patienten wurde eine anhaltende Vollremission erzielt, dreimal trat ein Rezidiv auf.

Von 22 Patienten mit differenziertem Teratom erlitten 6 ein Rezidiv, vier davon mit letalem Ausgang.

Wurden nur Nekrosen und Fibrosen entfernt, so trat kein Rezidiv auf; zwei Patienten, die bei ansteigenden Markern operiert worden waren, konnten aber nicht gerettet werden.

Die Überlebensrate war damit von der Residualhistologie abhängig. Bei noch vitalem Residualtumor betrug sie 64,3 %, lag TD vor, 81,8 % und ohne Tumornachweis 91,7 %.

Bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 31,1 Monaten sind im Mittel 73 % der Patienten in einem NED-Status.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BECKER, H.:
Klinik und Verlaufskontrolle von Tumoren des Urogenitaltraktes.
In: Greten, H., Klapdor, R.: Neue tumorassoziierte Antigene. Thieme, 1985.
2. BEER, M., et al.:
NMR-Tomographie in der Urologie.
Urologe A 24: 9-14, 1985.
3. BEHRENDT, H., et al.:
Der diagnostische und therapeutische Stellenwert der Second-look-Operation bei Patienten mit malignen Hodentumoren.
Urologe A 20: 231-233, 1981.
4. BERTERMANN, H., SEPPELT, U.:
Der Wert eines neuen Real-time-Nahfeldscanners für die Beurteilung von tumorverdächtigen Hoden.
In: 41: 49-58.
5. BÖHLE, A., et al.:
Primary or secondary extragonadal germ cell tumors.
J. Urol 135: 939-943, 1986.
6. BOSL, G., et al.:
Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer.
Cancer Res. 43: 3403, 1983.
7. BREHMER, B., et al.:
Kombinierte operative und zytostatische Therapie bei Patienten mit fortgeschritten metastasierten nicht-seminomatösen Hodentumoren.
Urologe A 16: 331-333, 1977.
8. BÜRGER, R.A., et al.:
Komplikationen der retroperitonealen Lymphadenektomie bei nicht-seminomatösen Hodentumoren unter Berücksichtigung des N-Stadiums.
Akt. Urol. 15: 261-264, 1984.
9. BÜRGLER, W., JAEGER, P.:
Diagnostische Parameter und ihre Aussagekraft bei Hodentumoren.
Urologe A 25: 157-159, 1986.

10. BURNEY, B.T., et al.:
Ultrasound and computed tomography of the abdomen in the staging and management of testicular carcinoma.
Radiology 132: 415-419, 1979.
11. CLEMM, CH., HARTENSTEIN, R., WILlich, N., WILMANNs, W.:
Vinblastine, Ifosfamide and Platinum (VIP) chemotherapy in bulky seminoma.
ECCO 3: 176, 1985.
12. CLEMM, CH., et al.:
Münchener Nachsorge-Schema bei fortgeschrittenen nicht-seminomatösen Hodentumoren.
Dt. Med. Wschr. 31/32: 1181-1185, 1986.
13. COLLINS, D.H., PUGH, R.C.B.:
The pathology of testis tumors.
Br. J. Urol 36 (Suppl. 2): 1-112, 1964.
14. COMISAROW, R.H., GRABSTALD, H.:
Reexploration for retroperitoneal lymph node metastases from testis tumors.
J. Urol. 115: 569-571, 1976.
15. DAVID, E., et al.:
Zur Wertigkeit der Echographie, Computertomographie und Lymphographie hinsichtlich der Diagnostik retroperitonealer Lymphknotenmetastasen bei malignen Hodenteratomen.
In: 41: 59-64.
16. DEKERNION, J.B., LUPU, A.N.:
The response of metastatic retroperitoneal seminoma to chemotherapy.
J. Urol. 117: 736-738, 1977.
17. DIXON, F.J., MOORE, R.A.:
Tumors of the male sex organs. Atlas of tumor pathology.
Washington D.C., 1952.
18. DONOHUE, J.P., et al.:
Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer: Considerations of timing and extent.
J. Urol. 123: 876-880, 1980.
19. DONOHUE, J.P., et al.:
Complications of retroperitoneal lymph node dissection.
J. Urol. 125: 338-340, 1981.
20. DONOHUE, J.P., ZACHARY, J.M., MAYNARD, B.:
Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer.
J. Urol. 126: 315, 1982.

21. DONOHUE, J.P., et al.:
Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer :
Tissue analysis of retroperitoneal masses after chemotherapy.
J. Urol. 127: 1111-1114, 1982.
22. DONOHUE, J.P.:
Metastatic pathways of nonseminomatous germ cell tumors.
Sem. Urol. 11/4: 217-229, 1984.
23. EGGER, B., LEYH, H., FEUERBACH, S.:
Ergebnisse der "erweiterten Semikastration" in der Therapie maligner Hodentumoren.
In 41: 84-87.
24. EINHORN, DONOHUE, J.D.:
Cis-Diamminedichloroplatinum, Vinblastine and Bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer..
Ann. Intern. Med. 87: 293-298, 1977.
25. EINHORN, L.H., et al.:
Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction.
Cancer 48: 904-908, 1981.
26. EINHORN, L.H., DONOHUE, J.P., et al.:
Cancer of the testis.
In: De Vita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A., (Hrsg.):
Cancer: Principles & Practice of Oncology,
2. Aufl., Lippincott, Philadelphia: 979-1011, 1985.
27. ELSASSER, E., et al.:
Der trockene Orgasmus: Ejakulationsstörungen bei organischen Erkrankungen und nach operativen Eingriffen.
Sexualmed. 12: 505-510, 1979.
28. FRALEY, E.E.:
Surgery after chemotherapy in non-seminomatous germ cell cancer of the testis.
Prog. Clin. Biol. Res. 153: 167-180, 1984.
29. FREIHA, F.S., et al.:
The extent of surgery after chemotherapy for advanced germ-cell tumors.
J. Urol. 132: 915-917, 1984.
30. GERMA, J.R.:
Patients outcome after removal of residual masses after chemotherapy.
Prog. Clin. Biol. Res. 203: 463-465, 1985.

31. GONHERMANN, D.:
Therapiekontrolle nicht- seminomatöser Hodentumoren durch
durch HCG und Alpha-1-Fetoprotein.
In: Greten, H., Klapdor, R.: Neue tumorassoziierte An-
tigene. Thieme 1985.
32. GROSSMAN, H.B.:
Tumor markers in urology.
Sem. Urol. III/1: 10-17, 1985.
33. HARTENSTEIN, R., CLEMM, C., WILMANNS, W., SCHMIEDT, E.:
VIP-Kombination: Alternative Chemotherapie des metasta-
stasierten Hodenkarzinoms.
In: 41: 217-223.
34. HARTENSTEIN, R. (für die Mitglieder der Projektgruppe
Hodentumoren im Tumorzentrum München):
Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge
maligner Hodentumoren.
Onkol. 8(Suppl. 1), 1985.
35. HARTENSTEIN, R., CLEMM, C., WILMANNS, W.:
Nichtseminomatöses Hodenkarzinom: Eine heilbare Krebser-
krankung.
MMW 17: 432-437, 1985.
36. HARTENSTEIN, R., CLEMM, C., WILMANNS, W.:
Intensified chemotherapy with Etoposide / Cisplatinum
Bleomycin / Cyclophosphamide (ECBC) in nonseminomatous
germ cell tumors (NSGCT) with poor prognosis.
ECCO 3: 174, 1985.
37. HARTLAPP, H.J., WEISSBACH, L.:
Zur Notwendigkeit der Unterteilung des Stadium II bei
Hodentumoren.
In: 41: 72-75.
38. HENDRY, W.F., et al.:
The role of surgery in the combined management of meta-
stases from malignant teratomas of testis.
Br. J. Urol. 52: 38-44, 1980.
39. HOFFKEN, K., SCHMIDT, C.G.:
Klassifikation und Stadieneinteilung der Hodentumoren.
Dt. Med. Wschr. 102: 249, 1977.
40. HUTSCHENREITER, G., et al.:
The value of sonography and lymphography in the detecti-
tion of retroperitoneal metastases in testicular tumors.
J. Urol. 122: 766-769, 1979.

41. ILLIGER, H.J., SACK, H., SEEGER, S., WEISSBACH, L.
(Hrsg.): Nicht-seminomatöse Hodentumoren
(Beiträge zur Onkologie; Vol. 8)
Basel, Karger 1982.
42. JAEGER, N., WEISSBACH, L., ALTWEIN, J.E., KREUSER, E.:
Primary lymphadenektomy or primary chemotherapy in advanced metastatic testicular tumor.
Eur. Urol. 9: 329-333, 1983.
43. JAEGER, N., WEISSBACH, L., VAHLENSIECK, W.:
Second-look lymphadenectomy in the treatment of germ cell testis tumors.
Eur. Urol. 10: 10-16, 1984.
44. JAEGER, N., WEISSBACH, L., LACKNER, K.:
Second-look lymphadenektomie bei falsch positiven computertomographischen Befunden.
Akt. Urol. 15: 180, 1984.
45. JAEGER, N., et al.:
Zeitpunkt und Ausmaß der verzögerten Resektion beim fortgeschrittenen Keimzelltumor ($T_0-4 N_0-4 M_0,1$).
Akt. Urol. 18: 171 - 176, 1987.
46. JAVADPOUR, N., et al.:
A randomized trial of cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in bulky stage III testicular cancer with poor prognostic features.
Cancer 50: 2004-2010, 1982.
47. JAVADPOUR, N.:
Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous testicular cancer.
J. Urol. 131: 1019, 1984.
48. JAVADPOUR, N.:
Predictors of recurrence in stage II nonseminomatous testicular cancer after lymphadenectomy: implications for adjuvant chemotherapy.
J. Urol. 134: 629, 1985.
49. JAVADPOUR, N., et al.:
Prognostic factors in nonseminomatous testicular cancer.
J. Urol. 135: 497-499, 1986.
50. JEWETT, M.A.S.:
Nonoperative approach for the management of clinical stage A nonseminomatous germ cell tumors.
Sem. Urol. 11/4: 204-207, 1984.

51. KAY, R., et al.:
Management of postoperative pelvic lymphoceles.
Urology XV/4: 345-347, 1980.
52. KENNEDY, C.L., et al.:
The accuracy of CT-scanning prior to praecoortic lymphadenectomy in patients with bulky metastases from testicular teratoma.
Br. J. Urol. 57: 755-758, 1985.
53. KREUSER, E.D., et al.:
Bulky germinal tumors: Comparison of different induction regimens and significance of residual disease.
Eur. Urol. 11: 163-169, 1985.
54. LANERZ, R., STAEBLER, G., HIERMEYER, L., LIEVEN, H.V.:
Radioimmunologische Serumbestimmung von Alpha-Fetoprotein bei Patienten mit Hodentumoren.
Urologe A 16: 213-218, 1977.
55. LANDMANN, CH., et al.:
Lymphadenektomie nach hochdosierter präooperativer Radiotherapie bei nicht-seminomatösen Hodentumoren der Stadien I und II.
In: 41: 172-181.
56. LANGE, P.H., PERINCHERY, W., FRALEY, E.E.:
Fertility issues following therapy for testicular cancer.
Sem. Urol. II/4: 264-274, 1984.
57. LEE, J.K., et al.:
Computed tomography in the staging of testicular neoplasms.
Radiology 130: 387-390, 1979.
58. LEMOINE, G., BALDEYRON, P., DROZ, J.:
Surgical treatment for thoracic metastases from malignant germ cell tumors of the testis.
Prog. Clin. Biol. Res. 203: 353-356, 1985.
59. LOEHRER, P.J., EINHORN, L.H., WILLIAMS, S.D.:
Salvage therapy for refractory germ cell tumors with VP16 plus Ifosfamide plus Cis-Platin.
ASCO 4: 100, 1985.
60. LOEHRER, P.J., et al.:
Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for non-seminomatous germ cell tumors: A clinico-pathological correlation.
J. Urol. 135: 1183-1189, 1986.

61. LÖHRS, U.:
Histologische Klassifikation der malignen Hodentumoren.
In: 41: 2-18.
62. MANDELBAUM, J., WILLIAMS, S.D., EINHORN, L.H.:
Aggressive surgical management of testicular carcinoma
metastatic to lungs and mediastinum.
Ann. Thor. Surg. 30/3: 224-229, 1980.
63. MANDELBAUM, J., et al.:
The importance of one-stage median sternotomy and retro-
peritoneal node dissection in disseminated testicular
cancer.
Ann. Thor. Surg. 36/5: 524-528, 1983.
64. MANEGOLD, C., et al.:
Die Bedeutung der histologischen Bestimmung von Resttumo-
ren nach zytostatischer Therapie bei nicht-seminomatösen
Hodentumoren der Stadien II und III.
In: 41: 149-154.
65. MELLIN, H.E., JAEGER, N., WEISSBACH, L.:
Diagnostischer und therapeutischer Wert der Second-Look
Lymphadenektomie.
In: 58: 145-148.
66. MONTIE, J.E.:
Testicular cancer: Diagnosis and staging.
Sem. Urol. 11/4: 194-203, 1984.
67. MOSTOFI, F.K., SOBIN, L.H.:
Histological typing of testis tumors. International his-
tological classification of tumors. Nr. 16.
WHO, Genf 1977.
68. MOSTOFI, F.k.:
Pathology of germ cell tumors of testes: A progress re-
port.
Cancer 45: 1735-1755, 1980.
69. NICHOLSON, T.C., et al.:
Lymphadenectomy combined with preoperative and postopera-
tive cobalt 60 teletherapy in the management of embryonal
carcinoma and teratocarcinoma of the testis.
J. Urol. 112: 109-110, 1974.
70. OLIVER, R.T.D.:
Chemotherapy of metastatic testicular tumors.
Br. J. Urol. 52: 34-37, 1980.

71. PIZZOCARO, G., et al.:
Adjuvant chemotherapy in resected stage II nonseminomatous germ cell tumors of testis: In which cases is it necessary?
Eur. Urol. 10: 151-158, 1984.
72. PIZZOCARO, G., et al.:
Retroperitoneal lymphadenectomy and aggressive chemotherapy in nonbulky clinical stage II nonseminomatous germinal testis tumors.
Cancer 53: 1363-1368, 1984.
73. PIZZOCARO, G., et al.:
Early resection of residual tumor during Cisplatin, Vinblastine, Bleomycin combination chemotherapy in stage III and bulky stage II nonseminomatous testicular cancer.
Cancer 56: 249-255, 1985.
74. PORST, H., et al.:
Erektions- und Ejakulationsstörungen nach retroperitonealer Lymphadenektomie beim nichtseminomatösen Hodentumor.
Urologe A 23: 324-328, 1984.
75. PUGH, R.C.B.:
Pathology of the testis.
Blackwell 1976.
76. RAY, B., et al.:
Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors.
Cancer 33: 340-348, 1974.
77. RICHIE, J.P.:
The surgical management of advanced abdominal disease.
Sem. Urol. 11/4: 238-243, 1984.
78. RINGERT, R.H., EICKENBERG, H.U.:
Die Topographie der Lymphknotenmetastasen bei germinalen Hodentumoren.
In: 41: 41-48.
79. RODRIGUEZ, P.N., HAFEZ, G.R., MESSING, G.M.:
Nonseminomatous germ cell tumor of the testicle: Does extensive staging of the primary tumor predict the likelihood of metastatic disease.
J. Urol. 136: 604-608, 1986.
80. SAGO, A.L., et al.:
Accuracy of preoperative studies in staging nonseminomatous germ cell testicular tumors.
Urology XII/4: 420-422, 1978.

81. SALTZMAN, B., et al.:
Extragenital retroperitoneal germ cell tumors without
apparent testicular involvement.
Urology 6: 504-507, 1986.
82. SCHEULEN, M.E., et al.:
Bedeutung der Tumormarker Alpha-1-Fetoprotein und Beta-
HCG bei der Stadieneinteilung maligner Hodentumoren.
In: 41: 30-37.
83. SCHMIEDT, E.:
Hodentumoren.
Wiener med. Wschr. 36: 592-597, 1970.
84. SCHMIEDT, E., STAHLER, G.:
Diagnostik und Therapie der Hodentumoren.
Bay. Arztebl. 10: 876-883, 1976.
85. SCHNABL, G., MARX, F.J.:
Klinische Wertigkeit der skrotalen Sonographie.
MMW 38: 646-648, 1986.
86. SCHMOLL, H.J.:
Klinische (CS) und pathologisch-anatomische (PS) Stadien-
einteilung bei Hodentumoren: Notwendigkeit und Nutzen.
In: 41: 76-83.
87. SCHWEDLER, T., et al.:
Zur sekundären retroperitonealen Lymphadenektomie nach
Chemotherapie bei nicht-seminomatösen Hodentumoren.
In: 41: 155-163.
88. SKINNER, D.G., SCARDINO, P.T.:
Relevance of biochemical tumor markers and lymphadenecto-
my in management of nonseminomatous testis tumors:
Current perspective.
J. Urol. 123: 378-382, 1980.
89. SMITH, R.B., et al.:
Management of advanced testicular seminoma.
J. Urol. 121: 429-431, 1979.
90. SMITH, R.B.:
The place of surgery in the treatment of seminomatous
testicular tumors.
Prog. Clin. Biol. Res. 153: 111-119, 1984.
91. SOLE BALCELLS, F., et al.:
Effectiveness and morbidity of secondary retroperitoneal
lymph node dissection after chemotherapy in testicular
tumors.
Eur. Urol. 9: 273-275, 1983.

92. SPIESSL, B., SCHEIBE, O., WAGNER, G.:
TNM-Atlas.
Springer, Berlin 1982.
93. STAHLER, G.:
Das "akute Skrotum".
MMW 45: 1048-1051, 1985.
94. STAHLER, G., EISENBERGER, F., GEBHARDT, H.:
Zur Klinik und Therapie der Hodentumoren.
MMW 18: 777-784, 1975.
95. STAHLER, G., GEBAUER, A., MELLIN, H.E.:
Sonographische Untersuchung bei Erkrankungen des Skrotal-
inhaltes.
Urologe A 17: 247-250, 1978.
96. STOTER, G., et al.:
Combination chemotherapy with Cisdiamminedichloroplatinum
Vinblastine and Bleomycin in advanced testicular non-semi-
noma.
Lancet May 5: 941-945, 1979.
97. SUHR, P., et al.:
Die Rolle der Strahlentherapie bei malignen Hodentumoren.
Urologe A 25: 28-32, 1986.
98. TACKETT, R.E., et al.:
High resolution sonography in diagnosing testicular neo-
plasms: Clinical significance of false positive scans.
J. Urol. 135: 494-496, 1986.
99. TRADOWSKY, M., BAHREN, W., EGGHART, G., ALTWEIN, J.E.:
Non-bulky Non-Seminome: N-Staging-Effizienz bildgebender
Untersuchungsverfahren im Hinblick auf eine mögliche
Überwachungsbehandlung.
Urologe A 25: 160-163, 1986.
100. TSENG, A., et al.:
Gynecomastia in testicular cancer patients.
Cancer 56: 2534-2538, 1985.
101. VAN DER WERFT-MESSING, B., HOP, W.C.J.:
Strahlentherapie der nicht seminomatösen Hodentumoren.
In: 41: 164-171.
102. VUGRIN, D., et al.:
Role of chemotherapy and surgery in the treatment of
thoracic metastases from non-seminomatous germ cell tes-
tumors.
Cancer 50: 1057-1060, 1982.

103. WARE, S.M., et al.:
Testicular germ cell tumors: Prognostic factors.
Urology XV/4: 348-352, 1980.
104. WEISSBACH, L., BODE, H.U.:
Die modifizierte Lymphadenektomie zur Protektion der
Ejakulation.
In: 41. 133-138.
105. WEISSBACH, L., et al.:
Limitiert der retroperitoneale Gefäßstatus die Operabili-
tät des metastasierten Hodentumors?
Urologe A 21: 211-217, 1982.
106. WETTLAUER, J.N., MODARELLI, R.O.:
Thoracotomy in re-staging germinal testis tumors.
J. Urol. 122: 845-848, 1979.
107. WETTLAUER, J.N.:
The management of advanced seminoma.
Sem. Urol. II/4: 257-263, 1984.

V. Abkürzungsverzeichnis

AFP	= Alpha-Fetoprotein
AWD	= alive with disease
cCR	= continuous complete remission
CR	= complete remission
CT	= Computertomographie
DOD	= dead of disease
ECBC	= Etoposid, Cyclophosphamid, Bleomycin, Cisplatin
HCG	= Human-Choriongonadotropin
KZT	= Keimzelltumor
Lap	= Laparotomie
MTI	= Malignes Teratom, Intermediärtyp
MTI	= Malignes Teratom, trophoblastischer Typ
MIU	= Malignes Teratom, undifferenzierter Typ
NC	= no change
NED	= no evidence of disease
N/F	= Nekrose/Fibrose
NSKZT	= nichtseminomatöser Keimzelltumor
P	= progression
PR	= partial remission
PVB	= Platin, Vinblastin, Bleomycin
RLA	= retroperitoneale Lymphadenektomie
SK	= Semikastratio
SLLA	= Second-Look-Lymphadenektomie
SLOP	= Second-Look-Operation
TD	= Teratom, differenzierter Typ
TU	= (vitaler) Tumor
VIP	= Vinblastin, Ifosfamid, Platin

Herrn Prof. Dr. med. E. Schmiedt, dem Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München danke ich an dieser Stelle für die Möglichkeit, daß ich an seiner Klinik eine Dissertation durchführen konnte.

Herrn Prof. Dr. med. G. Staehler möchte ich für die Wahl des aktuellen Themas sowie für seine Ratschläge während der Bearbeitung danken.

Herrn Dr. med. M. Wiesel und Herrn Dr. med. Ch. Clemm danke ich für ihre freundliche Unterstützung.

LEBENS LAUF

Am 31. Januar 1960 wurde ich, Martin Marchner, als erstes von zwei Kindern des Ehepaars Franz und Theresia Marchner, geb. Zistler, in Landshut geboren. Mein Vater ist Architekt, meine Mutter Hausfrau.

Von 1966 bis 1970 besuchte ich die Karl-Heiß-Grundschule in Landshut, um nach der vierten Klasse in das Hans-Leinberger-Gymnasium Landshut überzutreten, wo ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig wählte und 1979 mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloß.

Im Anschluß begann ich mit dem Grundwehrdienst, von dem ich zum Beginn des Sommersemesters 1980 befreit wurde, um das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München aufzunehmen. Nach zwölf Semestern erhielt ich im Mai 1986 nach der ärztlichen Prüfung die Approbation als Arzt. Danach absolvierte ich den letzten Teil meines Grundwehrdienstes als Truppenarzt.

Seit Mai 1987 bin ich am Kreiskrankenhaus Vilsbiburg in der Chirurgischen Abteilung (Chefarzt Dr. R. Hohenbleicher) als Assistenzarzt tätig.

